Communauté Economique et Monétaire de l'Afrique Centrale

Cameroun | Congo | Gabon | Guinée Equatoriale | République Centrafricaine | Tchad

Annexe au Règlement N° 04/13-UEAC-OCEAC-CM-SE-2

MANUEL DE PROCEDURES D'INSPECTION PHARMACEUTIQUE

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ACRONYMES----------5
GLOSSAIRE ----------6
PREAMBULE----------12
INTRODUCTION ----------13
CHAPITRE 1ER : GENERALITES----------14
I- L'INSPECTEUR ----------14
II- PREPARATION DE LA MISSION ----------15
III- DEROULEMENT DE LA MISSION ----------16
IV- PRELEVEMENTS DES MEDICAMENTS OU D'AUTRES PRODUITS PHARMACEUTIQUES ---------- 16
IV-1- EQUIPEMENTS UTILISES POUR LE PRELEVEMENT ----------17
IV-2- PRELEVEMENT PROPREMENT DIT ----------17
IV-3- DOCUMENTS ----------18
IV-4- EXEMPLES DE MOTIFS DE PRELEVEMENT ----------19
V- FIN DE L'INSPECTION ----------19
VI- SUITES DE L'INSPECTION ----------20
VI-1- LE COMPTE RENDU ----------20
VI-2- LA LETTRE ----------20
VI-3 - LE RAPPORT ----------20
VI-4- PROCES-VERBAUX ----------22
a- LE PROCES-VERBAL DE CONSTATATION ----------22
b- LE PROCES-VERBAL D'AUDITION ----------22
c- PROCES-VERBAL DE DESTRUCTION DE PRODUITS ----------23
d- PROCES-VERBAL DE « PRELEVEMENT DE DOCUMENT » ----------23
e- PROCES-VERBAL DE « PRELEVEMENT DE PRODUITS » ----------23
VII- STERILISATION PAR LA CHALEUR HUMIDE (AUTOCLAVE) ----------25
CHAPITRE II- PHARMACIES D'OFFICINE ----------28
I- PREPARATION A L'INSPECTION ----------28
II- DEROULEMENT DE L'INSPECTION ----------29
II-1- PRESENTATION DU PHARMACIEN INSPECTEUR ----------29
II-2– PRESENCE DU PHARMACIEN ----------29
II-3- PERSONNEL ----------29
II-4- AMPLITUDE D'OUVERTURE DE L'OFFICINE ----------30
II-5- LOCAUX ----------30
II-6- EQUIPEMENT ----------32
II-7- LES MEDICAMENTS ----------33
II-8- LES PREPARATIONS ----------34
I-9 – LES PLANTES MEDICINALES ----------35
II-10- SUBSTANCES VENENEUSES ----------35
II-11- DECONDITIONNEMENT – RECONDITIONNEMENT ----------35
II-12- ARTICLES DE PANSEMENT – PETIT MATERIEL ----------36
II-13- LISTE DES MARCHANDISES COMMERCIALISEES ----------36

II-14- DOCUMENTATION ----------36
II-15- ACTIVITES ANNEXES ----------36
CHAPITRE III : ETABLISSEMENT DE STOCKAGE, DE VENTE ET DE DISTRIBUTIONEN GROS DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES ----------37
I – PREPARATION DE L'INSPECTION ----------37
II – DEROULEMENT DE L'INSPECTION ----------38
II-1 – PERSONNEL ----------38
II-2– TRANSPORT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES DU FABRICANT VERS LE LIEU DE DESTINATION ----------39
II-3 – SYSTEME DOCUMENTAIRE ----------39
II-4 – LOCAUX ----------40
II-6 – ORGANISATION DU STOCKAGE ----------43
a- RECEPTION DES PRODUITS ----------43
b- RANGEMENT DES PRODUITS ----------44
II-7 - PREPARATION DES COMMANDES ----------46
II-8 – GESTION DU STOCK ----------46
II-9 – EXPEDITION DES PRODUITS CHEZ LES CLIENTS ----------47
II-10– RETOUR DES PRODUITS ----------48
a- RETOUR DE PRODUITS NON DEFECTUEUX ----------48
b- RECLAMATION SUR LA QUALITE D'UN PRODUIT ----------48
c- RAPPELS DE LOT OU RETRAITS DE PRODUIT ----------48
CHAPITRE IV : PHARMACIES DES FORMATIONS SANITAIRES ----------49
I – RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ETABLISSEMENT ----------49
II – PERSONNEL ----------49
III – LOCAUX ----------50
IV – MODALITES D'ACQUISITION ----------51
V - ORGANISATION DU STOCKAGE ----------52
V.1. RECEPTION DES PRODUITS ----------52
V.2. RANGEMENT DES PRODUITS ----------52
VI – ORGANISATION DE LA DISPENSATION ----------54
VII – MODALITES DE GESTION ----------55
VIII – INSPECTIONS DES ARMOIRES OU INFIRMERIES DE SERVICE ----------56
IX – PREPARATIONS ----------56
X – STRUCTURES DE DIALOGUE ----------57
CAS SPECIFIQUE DES PHARMACIES DES CENTRES DE SANTE ---------- 58
I- LOCAUX ET STOCKAGE DES PRODUITS ----------58
II- PRESCRIPTION ET DISPENSATION DES PRODUITS ----------59
III- GESTION DES PRODUITS ----------60
CHAPITRE V : ETABLISSEMENTS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS ----61
I – DIFFERENTS TYPES D'INSPECTION DES ETABLISSEMENTS DE FABRICATION ----------61
I-1- INSPECTION NORMALE ----------61
I-2- INSPECTION SOMMAIRE ----------61
I-3- INSPECTION DE CONTROLE (REINSPECTION OU REEVALUATION) ----------62

I-4- INSPECTION SPECIALE----------62
II - RESUME DE LA CONDUITE DE L'INSPECTION ----------62
II-1- GESTION DE LA QUALITE :----------63
II-2- PERSONNEL ----------63
II-3- LOCAUX ET MATERIEL :----------65
II-4- DOCUMENTATION ----------66
II-5- LA PRODUCTION ----------68
II-6- LE CONTROLE DE LA QUALITE ----------75
II-7- FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE ----------77
II-8 - RECLAMATIONS ET RAPPELS DE MEDICAMENTS ----------78
II-9 - L'AUTOINSPECTION ----------79
CHAPITRE VI : LABORATOIRES D'ANALYSE DE BIOLOGIE MEDICALE (LABM) -80
I - PREPARATION A L'INSPECTION ----------80
II - LA CONDUITE D'UNE INSPECTION DANS UN LABM ----------80
II-1 – PERSONNEL ----------81
II-2 – SYSTEME DOCUMENTAIRE ----------82
II-3 –LOCAUX ----------82
II-4 – PRELEVEMENTS ----------83
II-5 - MATERIEL – METHODES D'ANALYSES ----------85
II-6 – REACTIFS ----------85
II-7 - RESULTATS DES ANALYSES ----------85
II-8 - ELIMINATION DES DECHETS ----------85
II- 9 – SEROTHEQUE ----------86
II-10 – ARCHIVES ----------86
ANNEXES ----------87

LISTE DES ACRONYMES

ADC Articles de conditionnement

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANRP Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique

BPC Bonnes Pratiques Cliniques

BPD Bonnes Pratiques de Distribution

BPPO Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales

BPDG Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

BPF Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL Bonnes Pratiques de Laboratoire

BPPV Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

CEMAC Communauté Economique et Monétaire de l'Afrique Centrale

DO Donneur d'ordre

DPM Direction des Pharmacies et du Médicament

FEFO First Expired, First Out (premier périmé, premier sorti)

FIFO First In, First Out (premier entré, premier sorti)

IOPA: Inter Ordre des Pharmaciens d'Afrique

ISPHARMA Intersyndicale des Pharmaciens d'Afrique

LNME Liste Nationale des Médicaments Essentiels

LNCQ Laboratoire National de Contrôle de Qualité

MP Matières premières

MSP Ministre en charge de la Santé Publique

OCEAC Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PF Produits finis

PPC Politique Pharmaceutique Commune

PPN Politique Pharmaceutique Nationale

PV Procès-verbal

Qac Quantités à commander

SAQ Système d'assurance de la qualité

STT Sous-traitant

URM Utilisation Rationnelle des Médicaments

ZAC Zones à atmosphère contrôlée

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans le présent manuel. Ces termes et expressions peuvent avoir des significations différentes dans d'autres cadres.

- **Acte de préparation :** toutes les opérations de préparation et de conditionnement (y compris étiquetage et re-étiquetage).

- **Article de conditionnement :** tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou intérieurs et secondaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation.

- **Assurance de la qualité:**

    - Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en œuvre pour s'assurer et démontrer que les produits pharmaceutiques sont fabriqués/préparés et distribués selon les normes permettant de respecter la qualité des produits.
    - Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les toutes les activités ayant une influence sur la qualité des produits et des services sont suffisamment définies et maîtrisées pour garantir la qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées.
    - Elle est obtenue par la mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise.
    - Elle est démontrée grâce à des documents qui prouvent que les processus se sont correctement déroulés, l'ensemble des traces écrites constituant la traçabilité.

- **Bonnes pratiques de fabrication :** Principes définis par arrêté du ministre chargé de la santé et auxquels doivent se soumettre les établissements de fabrication et d'importation de produits pharmaceutiques. Ils garantissent que ces produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.
  Ces principes sont également applicables aux établissements .pharmaceutiques qui fabriquent des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme. Ils garantissent que ces médicaments sont fabriqués et contrôlés selon les exigences prévues dans le dossier de spécification du médicament.

- **Calibrage :** Repositionnement de chaque repère d'un instrument de mesure aux valeurs de l'étalon de référence.

- **Conditionnement :** Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini (une préparation terminée).

- **Conditionnement primaire :** Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

- **Conditionnement extérieur / secondaire:** L'emballage dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire le cas échéant.

- **Contamination croisée :** Contamination d'un produit par un autre en cours de fabrication ou lors des préparations officinales ou magistrales, par exemple, lorsque des chaines de fabrications ne sont pas séparées (vide de chaine) ou lorsque les appareils ont été mal nettoyés.

- **Contrefaçon :** Produit copié de façon frauduleuse.

- **Date de péremption :** date, mentionnée sur le conditionnement d'un produit, à partir de laquelle il ne doit plus être utilisé ou consommé.

- **Date limite d'utilisation** : date après laquelle un produit dont le conditionnement est entamé ne doit plus être utilisé.

- **Déconditionnement :** ensemble des opérations qui consiste à prélever une spécialité pharmaceutique de son conditionnement primaire.

- **Dépositaire :** toute entreprise se livrant d'ordre, et pour le compte d'un ou de plusieurs exploitants de produits pharmaceutiques, au stockage de ces produits dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

- **Dispensation :** acte posé de façon à assurer efficacité et sécurité pour le patient, consistant d'une part à délivrer un médicament ou un produit de santé dans le respect des dispositions légales y afférant, et d'autre part à y associer la valeur ajoutée intellectuelle que constituent :

    - l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale ou de la demande du patient ;
    - la mise à disposition du patient des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament ;
    - la préparation éventuelle des doses à administrer.

- **Distributeur en gros à l'exportation :** toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de produits pharmaceutiques autres que les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme en vue de leur exportation en l'état.

- **Dossier de lot :** élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en œuvre, à la préparation, à l'étiquetage, au contrôle, à la libération (acceptation ou refus), à la conservation, à la dispensation, aux anomalies et à la destruction éventuelles d'un lot de produit fini.

- **Echantillonnage :** prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de matière première ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse.

- **Echantillothèque :** ensemble des échantillons de matières premières et de préparations terminées selon les dispositions du présent manuel.

- **Etalonnage :** ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précises, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon. A ne pas confondre avec le "calibrage"

- **Fabricant :** toute entreprise ou tout organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication des produits pharmaceutiques.

- **Fabrication :** toutes les opérations concernant l'achat des matières premières et des excipients, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots, et le stockage des produits pharmaceutiques ainsi que les contrôles correspondants.

- **Formations Sanitaires :**il s'agit dans ce contexte, des établissements de santé et les établissements médico-sociaux dans lesquels sont traités des malades, disposant d'une ou plusieurs pharmacies à usage intérieur. Ces établissement peuvent être privés ou publics. Dans la plupart des Pays de la CEMAC, on a une organisation selon un système pyramidal, par niveau (3 niveaux) selon le plateau technique. Les Centres de Santé étant le niveau le plus bas, les Hôpitaux régionaux, le niveau intermédiaire et les Hôpitaux centraux et généraux étant au niveau 3 et constituant des Formations sanitaires de référence.

- **Grossiste-répartiteur :** toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage des médicaments et autres produits pharmaceutiques, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

- **Importateur :** toute entreprise ou tout organisme se livrant en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de produits pharmaceutiques en provenance d'Etats étrangers.

- **Initiative de Bamako :** elle correspond à une réforme de la gestion des systèmes de santé, adoptée à la suite d'une réunion de ministres de la santé africains à

Bamako au Mali en 1987, mise en œuvre dans plusieurs pays en voie de développement.

- **Instruction de travail :** document qui décrit la manière dont une opération est effectuée ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les instructions se distinguent des procédures par le fait qu'en général, elles ne concernent qu'une opération précise, un service, une machine ou une personne.

- **Libération des lots :** décision par laquelle le fabricant, l'importateur ou l'ANRP certifie que le produit pharmaceutique répond aux exigences du dossier de l'autorisation de mise sur le marché ou, pour le médicament destiné à être expérimenté sur l'homme, du dossier de spécification, et que le produit peut donc être distribué.

- **Lot :** quantité définie d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

- **Manuel de qualité :** document spécifiant le système de gestion de la qualité d'une organisation.

- **Médicaments périmés:** médicaments qui, dans une pharmacie, ont dépassé la date de péremption indiquée sur leur conditionnement, et ne peuvent donc plus être délivrés.

- **Préparation hospitalière :** tout médicament préparé, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'une formation sanitaire, dispensé sur prescription médicale à un ou plusieurs patients.

- **Préparation magistrale** : tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé

- **Préparation officinale :** tout médicament préparé en pharmacie destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie

- **Préparatoire :** emplacement adapté, réservé pour l'exécution et le contrôle des préparations, au sein de l'officine ou de la Pharmacie d'une formation sanitaire.

- **Procédure :**
    - Description selon un plan logique, cohérent et détaillé, des opérations à effectuer, des mesures à prendre, des moyens techniques et de la documentation à utiliser afin d'assurer de manière reproductible une opération ou une série d'opérations. Autant que possible, les procédures sont exprimées sous forme de documents.
    - Manière spécifiée d'accomplir une activité. Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser le terme "procédure écrite". Une procédure écrite comporte généralement :

- l'objet et le domaine d'application d'une activité ;
- ce qui doit être fait et qui doit le faire ;
- quand, où et comment cela doit être fait ;
- quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés ;
- comment cela doit être maîtrisé et enregistré.

La procédure peut être complétée par des instructions de travail détaillant l'action à accomplir.

- **Processus :**
  - Ensemble d'activités cohérentes qui permettent d'obtenir les résultats désirés, à partir des moyens dont on dispose.
  - Toute activité utilisant des ressources et gérée de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée en éléments de sortie, peut être considérée comme un processus. L'élément de sortie d'un processus constitue souvent l'élément d'entrée du processus suivant.

- **Produit pharmaceutiques:** tout ce qui est destiné à être délivré ou dispensé en pharmacie, tel quel ou après transformation, et notamment les matières premières, les médicaments, les articles de santé ou de soins, les dispositifs médicaux.

- **Protocole :** document décrivant les instructions qui précisent les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les contrôles à effectuer relatifs aux préparations, aux instruments et aux attributions du personnel.

- **Qualité :** mesure dans laquelle un ensemble de propriétés et de caractéristiques répondent aux exigences (normes). La qualité, en matière de santé, consiste à délivrer au patient l'assortiment d'actes thérapeutiques qui lui assure le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains.

- **Rapport de préparation :** compte rendu écrit qui comprend la fiche modèle de pesée et la mention des observations spécifiques et des actions qui ont été faites durant la préparation.

- **Sas :** le sas est un dispositif qui permet de passer d'un lieu à un autre, d'un environnement à un autre espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placées entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

- **Système d'assurance de la qualité de la pharmacie :** ensemble de mesures prévues et prises pour s'assurer que la structure, le fonctionnement de la pharmacie et l'ensemble des actes pharmaceutiques posés satisfont aux critères de qualité requis.

- **Système de gestion de la qualité :**
    - Système de gestion de la conduite et de la maîtrise d'une organisation relative à la qualité.
    - Ensemble de l'organisation, des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre la gestion de la qualité.

- **Traçabilité :**
    - Processus de recueil et d'enregistrement de l'ensemble des données permettant de retrouver rapidement l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement de ce qui est recherché.
    - Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un produit ou d'un processus au moyen d'informations et d'identifications enregistrées (comme par exemple le registre ordonnancier des préparations).

- **Validation :** confirmation par examen et apport de preuves tangibles que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés

PREAMBULE

Les pays de la Communauté Economique et Monétaire de l'Afrique Centrale (CEMAC) ont entrepris une démarche d'intégration régionale dans le domaine pharmaceutique dans le but d'assurer la disponibilité et l'accessibilité des médicaments de qualité aux populations. Aussi, lors de sa 13ème session tenue en février 2005 à Libreville, le Conseil des Ministres de la Communauté Economique et Monétaire de l'Afrique Centrale (CEMAC) a donné mandat à son organisme chargé des questions de santé publique, l'Organisation de Coordination pour la Lutte Contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC), de conduire le processus d'harmonisation des Politiques Pharmaceutiques Nationales (PPN) en Afrique Centrale. C'est ainsi qu'une analyse situationnelle faite en 2006 a fait ressortir trois cas de figure s'agissant de l'Inspection Pharmaceutique: dans un pays, elle est assurée par une Inspection Générale des Services Pharmaceutiques (IGSP) rattachée au cabinet du Ministre en charge de la Santé ; dans un autre par une division de l'Inspection Pharmaceutique au sein de la Direction de la pharmacie et du Médicament ; dans trois pays, par un inspecteur au sein de l'Inspection Générale de la Santé rattachée au cabinet du Ministre. Dans tous les cas, parmi les problèmes prioritaires de la sous-région, on note une inspection pharmaceutique inefficace. Malgré l'existence des structures administratives, la fonction d'inspection n'est pratiquement pas mise en œuvre. Les Inspecteurs en nombre insuffisant ne sont pas toujours bien formés aux techniques d'inspection, ni assermentés. Les manuels de procédures pour l'inspection ne sont pas adoptés bien que des inspections soient déjà effectuées dans des structures pharmaceutiques. D'une manière générale, les ressources humaines, matérielles et financières sont insuffisantes.

Le processus d'harmonisation mené par l'OCEAC dans une approche participative, a conduit à l'adoption d'une Politique Pharmaceutique Commune (PPC), engageant une dynamique régionale qui apporterait son concours dans le domaine des systèmes d'assurance qualité, basés sur le développement des ressources humaines, des législations, des réglementations, et des bonnes pratiques. C'est ainsi que parmi les grandes orientations de la PPC, l'harmonisation des procédures et des outils d'inspection pharmaceutique vient en bonne place. Le présent manuel des procédures d'inspection pharmaceutique est un outil de travail que les responsables chargés de l'inspection devront utiliser pour améliorer les acquis du système. Il permettra à coup sûr de réaliser des inspections, non seulement objectives mais surtout formatives. Les grilles d'inspections élaborées par les inspecteurs selon l'établissement à inspecter devront faire ressortir les références des textes législatifs, réglementaires et des bonnes pratiques opposables à chaque critère.

L'adoption et la mise en œuvre de ce manuel dans l'ensemble des pays de la CEMAC contribueront à l'atteinte des objectifs de la PPC, notamment le développement du respect des législations, des réglementations et des bonnes pratiques pharmaceutiques, dans toute la chaine du médicament, protégeant ainsi les populations de la région, des risques liés à la consommation de médicaments de mauvaise qualité.

INTRODUCTION

L'inspection pharmaceutique est l'une des composantes du système d'assurance qualité défini dans le cadre de l'harmonisation des politiques pharmaceutiques nationales dans les pays de la CEMAC, à côté du contrôle de qualité au laboratoire, de l'homologation et de la pharmacovigilance. Ce système contribue également à assurer un usage rationnel des médicaments (URM). Elle est définie comme le fait de scruter avec soin et autorité les établissements pharmaceutiques dans un but de Santé Publique et pour améliorer l'exercice de la Pharmacie. L'inspection pharmaceutique est menée dans des établissements pharmaceutiques par des **Pharmaciens Inspecteurs.**

Le présent manuel a pour but d'aider les Pharmaciens Inspecteurs à mener à bien une inspection dans une officine, à l'hôpital, dans un établissement de distribution en gros, dans un établissement de fabrication, dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale. L'adoption des référentiels d'inspection notamment les bonnes pratiques, et l'établissement de grilles d'inspection avec la référence des textes à faire respecter sont nécessaires.

Après avoir présenté les généralités sur l'inspection pharmaceutique, le présent manuel explore en détail les aspects à prendre en compte lors de l'inspection des différents types d'établissements.

Quelques exemples de grilles sont repris en annexe 2 de ce manuel. Notons que ces grilles ne sont pas à copier à la lettre, car chaque inspecteur devrait élaborer ses grilles en fonction des objectifs de la mission d'inspection et des textes et normes en vigueur.

CHAPITRE 1er : GENERALITES

V- L'INSPECTEUR

Les pharmaciens inspecteurs sont des fonctionnaires (ou contractuels) d'État assermentés qui exercent des fonctions de type "régalien" ; leurs fonctions engagent donc l'État au nom duquel ils travaillent. A ce titre, ils vont sur le terrain sur instruction du Ministre en charge de la Santé Publique, pour établir des faits, appliquer des mesures conservatoires si nécessaire et informer le Ministre. Ils peuvent aussi descendre dans le cadre de l'inspection de routine. Dans tous les cas, ils doivent avoir un ordre de mission et une note de service qui précise la date de début, le but de la mission, le(s) nom(s) de(s) inspecteurs, leur champ d'action (établissements ou zones à couvrir). Ils peuvent demander pour réaliser l'inspection, le concours de spécialistes ou requérir la force publique.
L'inspection se faisant au nom de l'Etat, ses frais sont supportés par ce dernier et au cours d'une inspection, l'inspecteur ne doit accepter ni cadeau, ni repas.
Leurs missions consistent à contrôler la qualité des produits de santé et les pratiques des professionnels de la santé, en collaboration avec d'autres corps d'inspection. Ce contrôle concerne tous les maillons de la chaîne du médicament, depuis sa fabrication au stade industriel et son autorisation de mise sur le marché, jusqu'à sa dispensation aux malades. Les pharmaciens inspecteurs s'occupent aussi du contrôle d'autres produits: cosmétiques, médicaments à usage vétérinaire, etc. Ils occupent une grande partie de leur temps de travail à des inspections sur le terrain. Ils peuvent assumer des tâches administratives et réglementaires (préparation de textes réglementaires) ou encore représenter le Pays dans des instances internationales dans le cadre de la coopération. Le pharmacien inspecteur est de plus en plus considéré comme utile pour conseiller (et non pour toujours sévir), pour expliquer la finalité des textes au service de la Santé Publique, pour convaincre, améliorer l'exercice pharmaceutique et par conséquent favoriser une meilleure disponibilité, une meilleure accessibilité et un meilleur usage rationnel des médicaments dont la qualité est préservée par le respect des règles des Bonnes Pratiques. Les pharmaciens inspecteurs ont donc un rôle de conseiller. Ils doivent être habilités (formés) et assermentés. Ils doivent être crédibles, donc respectés, indépendants et libres dans la rédaction de leurs rapports.

L'inspecteur est soumis au secret professionnel et il ne doit en aucun cas pas critiquer son prédécesseur inspecteur.

VI- PREPARATION DE LA MISSION

L'action sur le terrain doit être précédée d'une phase de préparation qui est fonction de l'objet de la mission.

Elle est d'abord basée sur l'étude du dossier de l'établissement, archivé dans les services en charge de l'Inspection Pharmaceutique. Ce dossier doit avoir quatre (4) parties :

- 1ère partie : relative au (x) pharmacien(s) (état civil, diplôme, certificat d'inscription à l'ordre …)

- 2ème partie : relative à l'établissement (plan des locaux, statuts, actes de ventes/cession…).

- 3ème partie : comportant les autorisations (autorisation d'ouverture…) où doit notamment figurer la liste des formes pharmaceutiques dont la fabrication est autorisée pour les industries.

- 4ème partie : relative aux inspections (correspondances, rapports, procès-verbaux, grilles remplies…).

L'inspecteur prendra connaissance du contenu du dossier afin de demander les pièces et informations manquantes aux services concernés et de s'informer des résultats des éventuelles inspections précédentes.

L'inspecteur se munira de tout document ou outil pouvant lui faciliter son travail sur le terrain (liste nationale des médicaments essentiels, liste des médicaments homologués, liste des fournisseurs locaux agréés, exemplaires de procès-verbaux, matériel de prélèvement, appareil photo, si possible un ordinateur portable…).

Il prépare également sa grille d'inspection, en tenant compte de l'objectif de la mission (inspection de routine, enquête… ?)

L'inspecté peut ou non être prévenu de cette inspection.

VII- DEROULEMENT DE LA MISSION

Au cours de la mission, le comportement de l'inspecteur doit prendre en considération celui de l'inspecté. L'inspecteur doit :

- Avoir une présentation convenable (propreté, tenue et coiffure respectables, …).
- Etre ponctuel.
- Se présenter dès le premier contact.
- Créer une atmosphère positive.
- Demander le responsable de la structure et lui expliquer :

  - l'objet de la mission,
  - la méthode et le plan de travail,
  - les documents qu'il veut consulter,
  - les documents dont il veut des photocopies.

- Etre bien organisé pour mettre la personne inspectée en confiance.
- Recueillir le maximum d'informations devant lui permettre de remplir la grille d'inspection de l'établissement. Cependant, la grille d'inspection ne doit pas être pointée comme un relevé de compteur et doit se référer aux référentiels en vigueur et aux Bonnes Pratiques.

Au cours d'une inspection, l'inspecteur peut être amené à saisir ou à prélever. Il établit alors les procès-verbaux conséquents. Il peut ordonner pour des raisons de Santé Publique, le retrait immédiat des stocks et la destruction des médicaments (périmés, avariés …).

VIII- PRELEVEMENTS DES MEDICAMENTS OU D'AUTRES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Les inspecteurs peuvent être amenés à effectuer des prélèvements destinés à être analysés par un laboratoire officiel de contrôle qui peut être national(LNCQ), régional ou international. Ceci peut se justifier dans deux types de contextes :

1- Dans un cadre de « routine » pour vérifier leur conformité au dossier d'autorisation de mise sur le marché (ou dossier d'homologation). Dans ce cas ils peuvent être effectués dans le magasin des produits finis du fabricant, ou dans les établissements de stockage, de vente en gros et de distribution/dispensation.
   Chez les fabricants, il est également possible de procéder à des prélèvements de matières premières ou de produits en cours de fabrication.

2- A titre ponctuel dans un cadre contentieux, soit à la suite d'un incident ou d'un accident lié à l'utilisation du produit, soit en vue de détecter d'éventuelles contrefaçons.

En cas de forte suspicion de danger pour la Santé Publique, les produits mis en cause devront selon les cas soit être saisis, soit être consignés en attente des résultats d'analyses. Les échantillons devront être placés dans des contenants **clos, scellés, étiquetés sur place,** et si possible transparents (ex : sachets plastiques).

Lorsque cela est possible, en fonction des quantités d'échantillons disponibles, des échantillons qualitativement et quantitativement identiques devront être répartis en trois prélèvements :

1- un pour le laboratoire officiel de contrôle,
2- un gardé à l'inspection pour contre-expertise éventuelle,
3- un remis entre les mains du responsable chez lequel ils ont été prélevés pour une deuxième contre-expertise éventuelle.

Il faut un texte de base qui autorise les inspecteurs à prélever. L'ordre de mission doit préciser que l'inspecteur peut faire des prélèvements le cas échéant. Le prélèvement doit être l'étape finale de l'inspection sauf en cas d'accident. Le produit doit être prélevé sous sa présentation finale (dans son conditionnement).

IV-1- EQUIPEMENTS UTILISES POUR LE PRELEVEMENT:

- Une pince avec le logo des services en charge de l'Inspection Pharmaceutique,
- des plombs (petite pastille dans laquelle la ficelle est enfilée, sa partie supérieure a un trou et l'inférieure en a deux),
- une ficelle qui est ensuite écrasée,
- des sachets transparents plastiques,
- des modèles de PV et de rapports de prélèvement,
- une paire de ciseaux,
- des étiquettes de prélèvement avec mention des services en charge de l'Inspection Pharmaceutique,
- des conteneurs compatibles avec le produit prélevé et ses conditions de conservation et de transport.

IV-2- PRELEVEMENT PROPREMENT DIT :

Lorsque l'on prélève, il faut toujours préparer 3 échantillons. Un est laissé comme preuve chez l'inspecté. Les deux autres sont emportés par l'inspecteur (1 pour le laboratoire, 1 pour une éventuelle contre-expertise dans les services en charge de l'Inspection Pharmaceutique). Les prélèvements se font sans aucun dédommagement. La valeur des prélèvements n'est pas à la charge de l'Etat.

Les quantités à prélever par échantillon sont précisées sur un document produit par le laboratoire de contrôle. Elles correspondent à la quantité nécessaire pour une analyse complète.

Après les prélèvements, l'inspecteur scelle les emballages (sachets plastiques) **devant l'inspecté** et le note sur le procès-verbal.

On a l'obligation de respecter les conditions de conservation prescrites par le fabricant.

On remplit les étiquettes que l'on met sur chaque scellé. Ces étiquettes ont normalement des numéros enregistrés dans les services en charge de l'Inspection Pharmaceutique.

La ficelle est passée dans le trou de l'étiquette et écrasée grâce au plomb.

Chaque prélèvement devra être étiqueté devant l'inspecté avec les renseignements suivants :

- dénomination sous laquelle le produit est offert aux acheteurs,
- numéro de lot,
- utilisation du produit (médicament à usage humain ou vétérinaire, matières premières…),
- profession du détenteur (fabricant, grossiste, pharmacien, marchand ambulant), + nom et adresse (lui demander sa carte d'identité le cas échéant),
- numéro d'enregistrement du prélèvement au service de l'Inspection
- signature de l'Inspecteur et des responsables ou de la personne en présence de laquelle le prélèvement a été effectué.

Un procès-verbal de prélèvement devra être établi (annexe 1).

Le même type de procès-verbal pourra être utilisé pour les saisies ou les consignations en l'adaptant aux opérations effectuées.

IV-3- DOCUMENTS :

Les documents qui accompagnent les prélèvements sont de deux types selon leur destination :

1- **Les procès-verbaux** si le prélèvement est fait en vue d'une poursuite pénale,
2- **Les rapports** si l'inspection a une visée de contrôle/supervision.

Il est nécessaire de s'accorder avec les autorités judiciaires (parquet) sur les mesures à prendre afin d'éviter des vices de forme.

Ces documents doivent préciser :

- les circonstances du prélèvement (rappeler par exemple les références de l'ordre de mission et que les prélèvements sont faits en vue de vérifier la conformité du produit ou pour une autre raison),
- les observations de l'intéressé. L'inspecteur note toutes ses déclarations et lui demande s'il n'a rien à rajouter,
- si l'inspecté a « accepté » ou « refusé » de signer,
- le nom du laboratoire fabricant.

Il faut laisser une copie de ce document à l'inspecté ou le lui envoyer dans les meilleurs délais.

En cas de non-conformité, le laboratoire doit préciser la spécification non conforme. Une réunion doit se tenir rapidement entre les services en charge de l'Inspection Pharmaceutique, l'ANRP et le LNCQ pour prendre une option et préparer au besoin une décision subséquente.
Il faut s'assurer que le laboratoire a fait l'analyse avec la même méthode que celle du fabricant (dossier d'AMM).

IV-4- EXEMPLES DE MOTIFS DE PRELEVEMENT :

En plus des prélèvements faits en routine dans le cadre du système d'assurance qualité, on peut également prélever pour les motifs ci-après :

1- **fabricant :** dossier de lot pas conforme aux BPF, à l'AMM ;
2- **grossistes :**
   i. vente de médicaments non homologués,
   ii. importation sans autorisation (non levée de factures d'importation par la DPM) ;
3- **officinal :** remède secret, produit périmé.

On ne prélève pas toujours pour contrôler au laboratoire. On peut aussi le faire pour avoir la preuve que l'inspecté détient un médicament qu'il ne devrait pas avoir.
Les dossiers **originaux** de lot sont à prélever en cas d'accident ou en cas de doute.

V- FIN DE L'INSPECTION

L'inspecteur, à la fin de ses travaux, doit directement résumer à l'inspecté les points sombres relevés, dans la discrétion et le respect.
Il rédige alors un rapport de mission, l'endosse en le signant et le transmet dans le plus bref délai (maximum d'une semaine) par voie hiérarchique au Ministre en charge de la Santé Publique ou l'autorité compétente. Un ou plusieurs procès-verbaux (constatation, audition, prélèvement…) peut /peuvent être dressé(s) en cas de besoin. Des exemples de procès-verbaux sont repris en annexe 1 de ce manuel.

L'inspecteur doit, pour chaque écart relevé, faire référence aux articles des textes législatifs et réglementaires ou des Bonnes Pratiques correspondants.
Il fait des suggestions visant à corriger ces écarts et à améliorer l'exercice pharmaceutique en général.

Il prépare des projets de lettre à l'inspecté, celui-ci devant toujours être saisi par écrit pour l'informer des constats relevés et des instructions données par le Ministre en charge de la Santé Publique, auxquelles il doit obligatoirement réponde.

Une copie de ces rapports, grilles, procès-verbaux et lettre est alors archivée dans le dossier de l'établissement, au niveau des services en charge de l'Inspection Pharmaceutique.

Les services en charge de l'Inspection Pharmaceutique doivent s'assurer de la mise en œuvre par les différents établissements concernés des instructions données par le MSP.

VI- SUITES DE L'INSPECTION

Toute inspection ou enquête doit donner lieu à la rédaction d'un ou de plusieurs documents, tenant lieu de « trace écrite ». On en distingue plusieurs types : le rapport, la ou les lettre(s), le ou les procès-verbaux si nécessaire. Un compte rendu est également fait.

VI-1- LE COMPTE RENDU

Il est à usage interne et est rédigé sous forme d'une note simplifiée. Il est destiné à être classé au dossier.

Il reprend les différents points abordés en cours d'inspection, des constatations, des recommandations.

La grille d'inspection est remplie après l'inspection. Elle peut tenir lieu de compte-rendu.

En conclusion, on y mentionne les suites données (ex : lettre au pharmacien – transmission au Conseil de l'Ordre, au Ministre, au Procureur de la République…).

VI-2- LA LETTRE

On fait une lettre à l'administré soit au titre de rappel de la réglementation, soit à titre d'avertissement. Elle doit comporter tout l'ensemble des points sombres ou négatifs relevés dans le rapport. On peut naturellement y faire des recommandations, notamment en matière de mesures correctives à adopter.

En préambule, il faut rappeler la date de l'inspection et le nom des principales personnes rencontrées. Il convient de rappeler point par point la réglementation existante et les écarts constatés par rapport à celle-ci.
Pour une meilleure cohésion du courrier, il faut regrouper les différents points d'un même sujet, sous une même rubrique (ex : substances vénéneuses – préparations, etc…).

Un double de la lettre est classé au dossier, un autre au « chrono ».
L'inspecté doit répondre à la lettre par écrit.

VI-3 - LE RAPPORT

L'objet de la mission doit être précisé dans l'ordre de mission (enquête administrative avant ouverture, contrôle des Bonnes Pratiques de Distribution, …).

En cas de dysfonctionnement grave, susceptible de mettre en jeu la Santé Publique, ce rapport est transmis aux autorités compétentes pour suites à donner (Ministre – Conseil de l'Ordre – Autorité judiciaire…).
Il est présenté de la manière suivante :

Entête : utiliser les entêtes habituels

Introduction :

Type d'établissement :
Nom :
Adresse :
Téléphone :
Date de l'inspection pharmaceutique :
Durée de l'inspection pharmaceutique :
Nom des inspecteurs :
Références note de service :
Références ordre de mission :

Préciser que cette inspection a été réalisée en présence de……..

Corps du rapport :

Les faits ou constats suivants ont notamment été relevés en ce qui concerne :

1 – La responsabilité pharmaceutique
2 – Le personnel
3 – Les locaux de réception, de stockage
4 – Les différentes activités menées
5 – La détention et la distribution des substances vénéneuses notamment des stupéfiants
6 – La préparation des commandes, le transport et les livraisons
7 – Les types de clients
8 – La gestion des retours, réclamations, périmés,….
9 – L'information et la documentation
10 – etc

Conclusion : Des dispositions doivent être prises dans l'intérêt de la Santé Publique pour améliorer l'exercice de la pharmacie dans cette formation sanitaire.

Signature : A la fin.

Transmission/devenir des documents :

Ces documents sont présentés au Ministre en charge de la Santé Publique pour leur transmission à l'inspecté, notamment la lettre. L'inspecteur peut faire des propositions concrètes à sa hiérarchie. Pour chaque manquement relevé, il est tenu de donner la référence des textes ou Bonnes Pratiques opposables. Les rapports, lettres et procès-verbaux des inspections peuvent être transmis également au Procureur de la République du ressort en vue de l'application des sanctions pénales appropriées. Le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens peut aussi recevoir copie de ces rapport, lettre avec ou sans procès-verbal en vue de poursuites disciplinaires éventuelles. L'intéressé reçoit une lettre suite à l'inspection, à laquelle il lui est demandé de répondre dans un délai maximum de 15 jours.

Le rapport final original ainsi qu'une copie de tous les autres documents est gardé dans le dossier de l'intéressé archivé dans les services en charge de l'Inspection Pharmaceutique.

VI-4- PROCES VERBAUX

Le procès-verbal (PV) est l'Acte par lequel l'inspecteur constate un délit ou un fait. Les commentaires du Pharmacien Inspecteur ne doivent en aucun cas figurer dans le procès-verbal. Ils doivent figurer dans le rapport.
L'inspecteur peut être amené à rédiger divers types de procès-verbaux en cours d'enquête ou d'inspection :

- PV de constatation
- PV d'audition
- PV de destruction
- PV de prélèvement

Il est important de faire des PROCES VERBAUX SEPARES pour chaque acte de procédure effectué. Par exemple, il convient de ne pas procéder à des constatations et à une audition sur le même procès-verbal ; les procès-verbaux de destruction doivent être distincts des procès-verbaux de prélèvement de document.
Quel que soit le type de procès-verbal, une copie est à remettre à l'intéressé, signée ou non signée par lui.

f- LE PROCES VERBAL DE CONSTATATION

Le procès-verbal peut rédiger sur un « document type » ou sur papier libre.
Il doit préciser en entête la date (jour – mois – année), l'heure, l'auteur du procès-verbal, le nom du ou des personnes présentes, l'adresse du lieu de constatation.

Il n'est pas contradictoire (c'est-à-dire qu'il n'est pas obligatoire de le faire signer par la ou les personnes incriminées), dans la mesure où l'inspecteur est assermenté. Mais il est préférable que l'inspecté reconnaisse les faits constatés et sache qu'un PV a été rédigé à son encontre.

Il doit décrire de manière objective et détaillée les faits incriminés. Les articles législatifs ou réglementaires correspondant peuvent être cités.

Les faits doivent être rapportés de manière la plus précise possible, faute de quoi, ils risquent d'être contestés (ex : si on parle d'un médicament préciser son numéro de lot, sa date de péremption, le nom du laboratoire – si le local est sale, ne pas se contenter de le dire mais préciser en quoi il l'est).Les critères requis sont donc objectivité et précision.
Il doit naturellement être signé du rédacteur du procès-verbal qui doit obligatoirement être la personne qui a constaté les faits et il est proposé à l'inspecté de le signer également. S'il ne veut pas le faire, noter qu'il a refusé de signer à la fin du PV.

Il peut concerner toute personne intéressée à l'affaire (pharmacien – membre du personnel – consommateur ayant introduit la plainte...).

g- LE PROCES VERBAL D'AUDITION

Le PV d'audition se fait sur un fait précis. Par exemple à la suite d'une erreur dans la distribution d'un médicament. L'inspecteur doit procéder à un interrogatoire. Il doit préciser que l'inspecteur a été dûment mandaté, par exemple par une note de service dont le numéro doit être indiqué. Il faut y préciser le nom et l'adresse de l'établissement inspecté, l'identité de la personne entendue ainsi que l'erreur ayant motivé l'audition.

L'inspecteur doit donner l'occasion à la personne entendue de faire valoir ses explications, de se « défendre ».Les propos de la personne entendue doivent être retranscrits « fidèlement », mot à mot, même si ceux-ci semblent incohérents ou éloignés de la vérité. Le contenu de ce PV doit être adapté à l'objet de la mission d'inspection.

Chaque page du procès-verbal doit être signée par la personne entendue d'une part et par l'inspecteur d'autre part.

Les lignes ou les mots barrés ou raturés en cours d'audition doivent être comptés et leur nombre noté en marge du procès-verbal, avec en regard le paraphe de la personne entendue, ceci afin que l'inspecteur ne soit pas accusé ultérieurement d'avoir falsifié le procès-verbal.

h- PROCES VERBAL DE DESTRUCTION DE PRODUITS (ex : produits périmés/contrefaits…)

Pour le PV de destruction il faut faire figurer en entête les mêmes mentions que précédemment, noter avec précision les noms, forme, dosage, présentation et quantités des produits détruits ainsi que leurs fabricants, et noter leur valeur le cas échéant.

Le PV doit être signé de la (des) personne(s) en présence de laquelle (desquelles) est effectuée la destruction et de l'inspecteur.

Dans le cas particulier des établissements privés et selon les pays, la présence du commissaire aux avaries est nécessaire afin que la valeur de ces périmés soit déduite de leurs impôts. Dans tous les cas, il est impératif de respecter la procédure de destruction des médicaments périmés, avariés ou du trafic illicite, arrêtée dans le pays.

i- PROCES VERBAL DE « PRELEVEMENT DE DOCUMENT »

L'inspecteur peut être amené, en cours d'enquête ou d'inspection à prélever des documents soit à titre de pièces à conviction (ex : factures d'achat… soit pour examen complémentaire au siège de l'Inspection (ex : registres réglementaires…). Il s'agit des documents originaux ou à défaut de photocopies mais il convient de se méfier. Le PV de prélèvement devra alors :

- Faire figurer en entête les mêmes mentions que précédemment.
- Faire un inventaire exhaustif et précis des documents prélevés (ex : nombre et nature des factures) – description du registre prélevé (ex : ordonnancier des substances vénéneuses débutant à telle date…)

j- PROCES VERBAL DE « PRELEVEMENT DE PRODUITS »

Les inspecteurs peuvent être amenés à effectuer des prélèvements destinés à être analysés par un laboratoire ou à titre de pièces à conviction.

VII- STERILISATION PAR LA CHALEUR HUMIDE (AUTOCLAVE)

Dans le cadre de l'inspection d'établissements de fabrication ou de pharmacies de structures hospitalières importantes, le Pharmacien Inspecteur sera confronté à la nécessité de procéder au contrôle de la réalisation d'opérations de stérilisation par la chaleur humide (autoclaves). Ces opérations concernent :

- soit la préparation de médicaments injectables (solutés par perfusion notamment),
- soit la stérilisation des articles de pansement ou de matériel chirurgical pour lesquels il faudrait interdire la stérilisation par la chaleur sèche (poupinels), ce procédé étant désormais reconnu inefficace vis-à-vis du prion (maladie de CREUTZFELDT-JACOB).

Les principaux points à aborder sont les suivants :

PERSONNEL

L'inspecteur doit :

- S'assurer de l'existence d'un organigramme et de fiches de fonction faisant apparaître les attributions de chaque agent intervenant au cours du procédé.
- Vérifier que le personnel a bénéficié d'une formation tant sur le plan technique que sur le plan de la sécurité (pour les conducteurs d'autoclaves).
- La tenue du personnel doit au minimum comporter une blouse ou un « pyjama » réservé à ce secteur d'activité, des chaussures de travail (ou à défaut des sur-chaussures), une coiffe. Pour certaines opérations (ex : nettoyage du matériel chirurgical préalable à la stérilisation), le port de gants est nécessaire.

LOCAUX

L'inspecteur doit :

- S'assurer que les locaux sont adaptés, et que les circuits de cheminement des produits ou du matériel sont conçus de manière à éviter les contaminations croisées (croisement du « propre » et du « sale ») ou les confusions entre les articles stérilisés et les articles non stérilisés.
- Vérifier qu'il existe une procédure de nettoyage adaptée ainsi que son application.
- Inciter à la réalisation de contrôles bactériologiques selon une procédure préétablie précisant les fréquences de contrôle, ainsi que les points de prélèvement. Ceux-ci peuvent être facilement réalisés par mise en contact d'un milieu de culture (boîte de pétri) puis mise en culture à l'étuve.
- Demander les résultats des contrôles.

AUTOCLAVES

L'inspecteur doit :

- Relever les caractéristiques des autoclaves : Marque – Type – Année de mise en service – Capacité (en litres) – Type de pilotage (manuel ou automatique) – Présence des cadrans de température et de pression – Existence ou non d'un dispositif d'enregistrement graphique du cycle.
- S'assurer que l'établissement dispose de la documentation qui doit être fournie par le constructeur au moment de l'achat et de la mise en service : caractéristiques techniques – types de cycles réalisables par l'autoclave – mode d'emploi – certificat d'essai en usine attestant de son bon fonctionnement à la livraison.
- S'enquérir des modalités de traitement de l'eau utilisée pour la production de vapeur d'eau dans l'autoclave : une eau non traitée et notamment non filtrée donnera lieu à une vapeur de mauvaise qualité microbiologique d'une part, mais surtout entraînera un encrassement prématuré et une altération rapide de l'autoclave.
- S'assurer qu'il existe un plan de maintenance des appareils et que celui-ci est respecté. Le plan de maintenance fait partie des documents devant être remis à la livraison.

CYCLES DE STERILISATION

A chaque fois que cela est possible, le cycle suivant, seul réputé efficace contre les prions, doit être mis en œuvre :

134° C (2,15 bars) pendant 18 minutes.
A défaut pour les produits ou le matériel ne supportant pas de telles conditions, les cycles suivants doivent être mis en œuvre : 126° C (1,45 bars) pendant 15 minutes ou 121° C (1,21 bars) pendant 20 minutes

TEST de BOWIE-DICK

Tous les jours, avant la mise en service de l'appareil un test de BOWIE-DICK, destiné à vérifier que la répartition de la vapeur est homogène au sein de l'autoclave d'une part, et qu'il n'y a pas de défaut d'étanchéité d'autre part, **doit être réalisé**.

Ce test consiste à placer au sein d'un champ en coton de 30 cm de côté, une feuille comportant un papier réactif sous forme d'une croix de ST-ANDRE (ces feuilles s'achètent chez les fournisseurs spécialisés sous le nom de test de BOWIE-DICK ou de ruban autoclave 1222).

On procède à un cycle standard (préprogrammé sur certains autoclaves) au cours duquel le temps d'exposition à 134° C n'excède pas 3 minutes 30s pour un temps de chauffage précédant le pallier de stérilisation ne devant pas excéder 15 minutes.

Le test est satisfaisant si le ruban vire de façon homogène. Dans le cas contraire le test est refait. A défaut de résultat satisfaisant, les opérations de stérilisation doivent impérativement être interrompues en attente de réparation.

INDICATEURS DE STERILISATION

- S'assurer de l'utilisation d'intégrateur des paramètres de stérilisation : il s'agit d'indicateurs colorés (sur un support papier) dont la couleur vire lorsque les paramètres de stérilisation (temps – température – pression) ont été atteints.

On les répartit dans l'autoclave avant stérilisation aux points censés être les plus « froids » de la chambre.

- On peut les remplacer par des indicateurs biologiques. Ce sont des petits tubes contenant des spores bactériennes à mettre en culture après passage à l'autoclave. Cette technique est plus complexe d'utilisation.

- Il ne faut pas confondre ces deux types d'indicateurs de stérilisation avec les indicateurs de passage que l'on trouve sur les sachets dans lesquels on conditionne les articles à stériliser. Ces indicateurs n'indiquent en rien que la stérilisation s'est bien déroulée. Ils indiquent simplement que les sachets sont passés à l'autoclave.

CONDITIONNEMENT – ETIQUETAGE

Conditionnement

- Les sachets utilisés pour le conditionnement des objets de pansements ou de dispositifs médicaux doivent être conformes à une pharmacopée de référence, pour offrir la garantie de leur perméabilité à la vapeur d'eau.

- La verrerie pour conditionnement des solutés injectables doit répondre aux normes d'une pharmacopée de référence.

L'étiquetage doit comporter dans tous les cas :

- une date de stérilisation

- une date de péremption

- un numéro de lot qui peut être le numéro de cycle de l'autoclave (en général les autoclaves comportent un compteur des numéros de cycle)
Les inscriptions au stylo bille, au stylo feutre doivent être prohibées.

DOSSIER DE LOT – LIBERATION DU LOT

Chaque stérilisation doit faire l'objet d'un **dossier de lot** comportant au moins les éléments suivants :

- Identification de l'autoclave (s'il y en a plusieurs dans l'établissement)
- Caractéristiques du cycle de stérilisation (ex : 134° - 18 minutes)
- Date et heure de stérilisation (début et fin)
- Graphique d'enregistrement (doivent apparaître le temps – la température – la pression)
- Les témoins de stérilisation
- Un modèle d'étiquetage
- L'identification du ou des opérateurs

Un lot d'articles ou de produits stérilisés ne peut être libéré que par le pharmacien responsable ou une personne suffisamment compétente désignée par ses soins.

La libération du lot doit faire l'objet d'un document écrit.

Dans cette attente, les produits seront placés en quarantaine.

Les dossiers de lots doivent être archivés pendant au moins deux ans.

Un rapport de type contradictoire sera établi à l'issue de l'inspection.

CHAPITRE II- PHARMACIES D'OFFICINE

L'exercice de la profession pharmaceutique en officine a pour objet de dispenser des médicaments et d'autres produits ou services de soins et de santé, d'en assurer la qualité, l'accessibilité et d'aider le patient et la société à en faire le meilleur usage. En dehors des médicaments, on peut aussi y trouver toutes sortes de produits parapharmaceutiques non prohibés. Dans La plupart des Pays de la région Afrique Centrale, il est reconnu au pharmacien d'officine un droit de substitution lui permettant de délivrer des médicaments génériques (sous leur dénomination commune internationale : DCI), sur une prescription médicale où figurent des médicaments dits "princeps" (sous la dénomination du laboratoire qui a commercialisé en premier la substance).Un service pharmaceutique complet implique également de s'investir dans des activités destinées à promouvoir la santé et de prévention contre les maladies.
Le pharmacien d'officine doit travailler dans le strict respect des textes en vigueur, y compris le code de déontologie et les règle de Bonnes Pratiques Officinales, et le rôle de l'inspecteur est d'y veiller.

Le Pharmacien Inspecteurs doit veiller à ce que les pharmaciens d'officine assurent effectivement le service de haute qualité qui est attendu, au bénéfice de la Santé Publique. Il a comme outil la grille d'inspection, élaborée en se référant aux textes en vigueur et aux directives internationales, ainsi qu'aux normes nationales, relatives aux bonnes pratiques pharmaceutiques officinales (BPPO).

I- PREPARATION A L'INSPECTION

L'inspection doit être inopinée, sauf circonstances ou motifs particuliers. Préalablement à l'inspection, l'inspecteur étudie le dossier afin :

- de relever les pièces manquantes en vue de les réclamer au titulaire de l'officine
- d'examiner les éventuels rapports ou courriers établis à l'occasion d'inspection(s) précédente(s) afin de pouvoir vérifier si les mesures correctives préconisées ont été prises.

L'inspecteur utilise la grille d'inspection et passe en revue les différents points de cette grille. Il peut prendre l'option de vérifier la totalité des points évoqués dans ce guide, ou au contraire, de n'en vérifier qu'une partie, quitte à revenir dans la même officine à plusieurs reprises, ce qui présente l'avantage de multiplier les contacts avec les administrés et de maintenir une certaine « pression » en vue de l'amélioration de l'exercice professionnel, sans aller jusqu'à l'acharnement.

Deux postes importants méritent une attention particulière lors de l'examen du dossier administratif :

- la vérification de l'authenticité du diplôme ;

- la propriété du fonds de commerce par le pharmacien (selon la réglementation en vigueur dans le pays).

II- DEROULEMENT DE L'INSPECTION

II-1- PRESENTATION DU PHARMACIEN INSPECTEUR

A son arrivée, le Pharmacien Inspecteur doit se présenter au pharmacien propriétaire, ou à son remplaçant, ou à défaut à un membre du personnel en déclinant son identité. Il est bien de doter les inspecteurs d'une carte d'identité professionnelle.

II-2– PRESENCE DU PHARMACIEN

Le pharmacien titulaire est responsable de la mise en œuvre et du maintien des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales. Il exerce cette responsabilité personnellement. A cette fin, il est investi de l'autorité et possède les qualifications et la compétence nécessaires.
Le pharmacien titulaire exerce une surveillance effective sur les autres membres de l'équipe officinale. Sans que sa responsabilité ne s'en trouve dégagée, il peut confier tout ou partie de la surveillance directe des opérations à un pharmacien adjoint ou remplaçant, possédant les qualifications et la compétence nécessaires. Il établit la procédure de délégation et en informe son personnel. En cas de co-titulariat, les activités de chaque co-titulaire sont clairement définies par écrit et communiquées à tous les membres de l'équipe officinale.

Le pharmacien inspecteur doit :

- vérifier la présence du pharmacien titulaire et qu'il n'y a pas eu changement de statut de société ou de propriété ;

- à défaut, constater la présence éventuelle d'un pharmacien remplaçant : noter son identité, s'assurer qu'il s'agit effectivement d'un pharmacien inscrit à l'Ordre national des pharmaciens ;

- à défaut, relever les noms et qualifications des personnels présents. Chercher à savoir à qui la responsabilité de l'officine a été confiée.

En cas d'absence d'un pharmacien responsable, non remplacé et injoignable pour une durée importante, il est parfois nécessaire de procéder à la fermeture administrative de l'officine dans les conditions où la réglementation le permet. Toutefois, si celle-ci se situe dans un secteur isolé, éloigné de toute autre pharmacie, il conviendra de prendre contact avec l'Ordre des Pharmaciens afin que celui-ci organise le remplacement.

II-3- PERSONNEL

L'inspecteur doit vérifier que la pharmacie dispose d'un personnel en nombre suffisant, possédant les qualifications requises et dont les responsabilités sont clairement définies.

Il s'assure que tous les membres du personnel sont conscients des principes de Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales qui les concernent. A cet effet, il doit :

- relever les noms et qualités du personnel de la pharmacie ;

- déterminer les rôles et fonctions de chaque personne ;
- vérifier l'adéquation entre les qualifications et le rôle de chacun ;
- vérifier l'existence des procédures et de la description des tâches par poste.

Avec le pharmacien titulaire, les autres membres de l'équipe officinale participent à l'application quotidienne des Bonnes Pratiques Officinales. Le pharmacien titulaire peut leur confier différentes tâches, en rapport avec leurs qualifications, leur compétence et leur motivation qu'il apprécie.

L'inspecteur doit vérifier que la mise à jour des connaissances et le maintien de la motivation en matière de recherche de la qualité sont assurés par une formation permanente adéquate, et que par conséquent l'efficacité pratique est évaluée.

II-4- AMPLITUDE D'OUVERTURE DE L'OFFICINE

L'inspecteur doit :

- noter les jours et heures d'ouvertures normales de la pharmacie ;

- voir si la pharmacie participe à un service de garde et d'urgence. Examiner par qui et comment celui-ci est organisé et si cette organisation est satisfaisante au regard des besoins de Santé Publique.

  En effet, le service de garde pharmaceutique garantit à la population l'accès permanent aux soins par une dispensation régulière et normale des produits et services.

II-5- LOCAUX

L'inspecteur doit vérifier que les locaux sont adaptés à l'ensemble de l'activité de la pharmacie et permettent un service optimal, qu'ils prémunissent contre toute atteinte à la qualité des produits et satisfont à la réglementation du travail.

De façon générale, la pharmacie doit avoir une apparence extérieure respectant l'éthique professionnelle et permettant d'être facilement identifiée et accessible à tous sans difficulté. L'inspecteur doit à cet effet vérifier que le nom du ou des titulaires est (sont) porté(s) sur la porte ou la façade ainsi que la conformité aux plans éventuels figurant au dossier administratif.

L'espace de travail et l'espace réservé au public doivent être suffisamment vastes. Les zones de réception, de stockage, de préparation et de dispensation doiventêtre agencées de manière à minimiser le risque de confusion, d'erreur et de contamination. De plus, la zone de réception doit permettre de s'assurer de l'exactitude de la livraison, de vérifier

les conditions particulières de conservation et de stockage, d'enregistrer les produits reçus.

L'inspecteur doit par ailleurs vérifier que la gestion des périmés se fait de façon correcte. Aucun médicament, matière première ou autre produit périmé ne peut être détenu dans la pharmacie, si ce n'est dans un endroit distinct exclusivement réservé à cet effet et clairement identifié.

Il doit aussi vérifier que l'espace de stockage est suffisant pour permettre un rangement ordonné, répondant à la réglementation et séparant les différentes catégories de produits (médicaments, matières premières, dispositifs médicaux, articles de santé et de soins) ; et que la conservation correcte des différents produits stockés est garantie.

La zone de préparation doit comporter une surface de travail suffisante, des armoires et tiroirs permettant un rangement ordonné du matériel et des matières premières utilisées, les protégeant de toute contamination et, au besoin, de la lumière. Cette zone est dévolue aux diverses opérations de préparation et de contrôle de qualité et n'est pas utilisée à d'autres activités. Elle n'est accessible qu'à des personnes autorisées.

La zone de dispensation est agencée pour éviter l'accès du public aux médicaments. Un espace permet de tenir une conversation confidentielle avec un patient ou son délégué.

Toutes les zones, et en particulier les zones de préparation et de dispensation, doivent être surveillées par le pharmacien.

Des règles et des procédures en matière de propreté, d'hygiène, de désinfection et de ventilation sont établies, et des précautions sont prises pour éviter toute altération des produits et toute contamination.

Les conditions de température, d'humidité et de lumière respectent les exigences de conservation des médicaments, des matières premières, des dispositifs médicaux et des autres produits de santé et de soins. Ces conditions sont à vérifier périodiquement.

L'accès des animaux domestiques à la pharmacie est interdit et il est également interdit d'y fumer.

L'inspecteur doit vérifier :

- les modalités de protection contre le vol et les effractions en dehors des heures d'ouverture ;
- l'hygiène et la propreté ;
- que les conditions de température, de luminosité et d'humidité sont compatibles avec une bonne conservation des produits ;
- que le préparatoire est séparé (s'il en existe un) ;
- que les conditions de détention des liquides inflammables (alcool/éther) sont conformes aux règles de sécurité ;
- l'absence d'insectes ou de rongeurs ;
- l'existence d'un guichet pour la garde, d'un espace de confidentialité ;

- la séparation des activités annexes autorisées.

II-6- EQUIPEMENT

L'équipement doit répondre aux exigences légales et être adapté à la gamme des produits préparés et dispensés ainsi qu'aux services offerts aux patients par la pharmacie. En règle générale, toutes les surfaces de travail, les armoires, les rayons doivent être suffisamment grands et d'entretien facile et ils doivent être inertes vis-à-vis des produits colorants ou agressifs aux endroits où c'est nécessaire.

L'inspecteur vérifie que:

- la pharmacie est pourvue d'équipements adéquats pour le stockage et la conservation des produits qui nécessitent des conditions particulières ;
- le matériel nécessaire à la réalisation de préparations magistrales et officinales correspond à la réglementation et répond à toutes les autres exigences en vigueur ;
- la zone de préparation dispose d'une table de travail avec une surface lisse et imperméable, qui peut être entretenue et désinfectée facilement et de manière adéquate ;
- tous les équipements sont propres et bien entretenus ;
- le matériel de nettoyage est choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination ;
- tous les équipements font l'objet d'une vérification périodique selon des procédures et protocoles bien définis et les rapports de ces contrôles sont conservés ;
- la pharmacie dispose d'un équipement informatique suffisant et sécurisé, permettant une gestion complète de la pharmacie, procurant la documentation requise et mettant à la disposition de l'équipe officinale une information pratique et scientifique, actualisée et facilement utilisable. (s'assurer que seules les personnes autorisées ont accès aux fichiers pour des modifications) ;
- des systèmes de sécurité appropriés protègent à la fois le personnel et les médicaments, en particulier pendant les gardes de nuit ;
- les modalités de rangement et de classement des produits (meubles, étagères, palettes…) garantissent un usage adéquat et des conditions de stockage conformes ;
- les armoires fermant à clef sont utilisées pour la détention de produits particulièrement dangereux et éventuellement de stupéfiants ;
- la gestion de la chaîne du froid est conforme : existence d'un réfrigérateur, vétusté ; dégivrage effectué ; présence d'un thermomètre et d'un relevé de température ; procédure en cas de rupture d'électricité ;
- le préparatoire est conforme : eaux et source de chaleur ; propreté du matériel et du plan de travail ; modalités de stockage des matières premières ; état de fonctionnement des instruments de pesée ; bonne tenue des registres…

II-7- LES MEDICAMENTS (L'APPROVISIONNEMENT – LA RECEPTION – LE STOCKAGE ET LA CONSERVATION)

La qualité des produits réceptionnés, les conditions de stockage et de conservation doivent permettre au pharmacien de garantir leur qualité au moment de leur dispensation. L'inspecteur vérifie que :

- Le pharmacien choisit des fournisseurs de médicaments qui satisfont aux normes de Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution en gros de médicaments. Ces fournisseurs doivent être agréés par l'Autorité de Réglementation Pharmaceutique (ARP)
- la sélection des fournisseurs des autres produits est faite en fonction de critères qui permettront de garantir aux patients leur qualité et leur sécurité et dans le respect de la règlementation et ces produits satisfont aux exigences légales qui leur sont applicables
- les sources d'approvisionnement sont licites (grossistes répartiteurs – laboratoires pharmaceutiques…) ;
- les médicaments détenus figurent sur la liste des médicaments homologués (nomenclature nationale) par sondage et par recherche de produits non enregistrés et connus. ;
- il n'y a pas détention et vente :
  - de médicaments détournés de formations sanitaires ou d'O.N.G.,
  - de médicaments achetés sur le marché parallèle,
  - de contrefaçons,
  - ou de dons détournés.

Un moyen de contrôle simple consiste à demander les factures d'achats ;

L'inspecteur vérifie aussi que :

- les dates de péremption sont correctes : la vérification s'effectue par sondage (voir si elles n'ont pas été falsifiées) ;
- l'adéquation entre le conditionnement extérieur et le conditionnement intérieur des produits est conforme (correspondance entre les numéros de lots et les dates de péremption de l'emballage extérieur et de l'emballage des produits) ;
- la réglementation des prix éventuelle est appliquée, sinon s'informer de la procédure (formule de fixation de ces prix), et vérifier que cette formule s'applique à tous les produits (demander des clarifications) ;
- la règle de détention de médicaments hors de la portée du public est appliquée;
- la liste des médicaments à conserver au réfrigérateur est respectée ;
- l'état de fonctionnement du réfrigérateur est conforme ;
- La température ambiante est compatible avec les médicaments et autres produits pharmaceutiques.

II-8- LES PREPARATIONS (MAGISTRALE ET OFFICINALE)

Dans le cadre de l'activité professionnelle du pharmacien, l'acte de préparation a toute sa valeur et le pharmacien conserve son pouvoir de décision sur l'exécution de cet acte. L'exécution des préparations magistrales constitue donc un des devoirs du pharmacien à l'égard de la Santé Publique et répond de droit à ses attributions. Il ne peut s'y soustraire que pour des motifs scientifiques, qu'en raison d'impossibilités légales ou par défaut de moyens techniques adaptés. En cas de délégation, dans les conditions prévues par la législation, chaque partie intervenante assure les responsabilités de ses propres actes. Les préparations réalisées dans les pharmacies peuvent être de deux types: magistrales ou officinales.

Les opérations de préparation d'un médicament en pharmacie respectent des procédures bien définies en vue d'obtenir des produits de la qualité requise. Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés pour la réaliser et en assurer la qualité. Le pharmacien a la responsabilité de la décision de réaliser des préparations. Il en apprécie la faisabilité et, après s'être judicieusement documenté, renonce à une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse.

En cas de préparation magistrale, il en discute avec le prescripteur et propose, si possible, une alternative.

En cas de préparation utilisée dans des conditions inhabituelles ou pour des indications non étudiées par l'expérimentation clinique et/ou non validées dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché de médicament, le pharmacien est particulièrement vigilant. La préparation est réalisée par le pharmacien ou sous sa responsabilité par des personnes qualifiées, compétentes.

L'organisation générale de la préparation est conçue de manière à éviter toute erreur, confusion et contamination (croisée ou microbienne), en respectant les techniques et procédures élaborées. Comme tous les médicaments, les préparations magistrales et officinales doivent être conformes aux exigences de la Pharmacopée ou des autres ouvrages officiels. Une attention particulière est portée à la stabilité de la préparation.

L'inspecteur va vérifier :

- la provenance, les conditions de conservation et la date de validité éventuelle des matières premières ;
- qu'il y a bien identification et contrôle de ces matières premières avant leur utilisation ;
- l'adaptation du matériel aux préparations effectuées ;
- la qualification de(s) personne(s) chargée(s) des préparations ;
- les modalités d'étiquetage ;
- l'existence d'un registre de préparation avec affectation d'un numéro à chaque préparation, reporté sur l'étiquetage.

Il existe des réglementations qui interdisent ou restreignent certaines préparations (quantités délivrées – durée de la prescription – prohibition de certains mélanges…), dans ce cas il s'assure que cela est respecté.

II-9 – LES PLANTES MEDICINALES

L'inspecteur va :

- vérifier leur provenance, leur état de propreté (absence de poussière, d'insectes, de corps étranger), leur identification et leur état de conservation ;
- en cas de division et de reconditionnement, vérifier que l'étiquetage est correct.

La zone de stockage doit être bien ventilée et disposer d'un équipement de protection contre la pénétration d'insectes ou d'autres animaux et spécialement les rongeurs. Des mesures efficaces doivent être prises pour limiter la prolifération d'espèces animales et de microorganismes introduits avec les plantes à l'état brut et pour éviter les contaminations croisées. Les récipients doivent être disposés de telle sorte qu'ils permettent à l'air de circuler librement.

II-10- SUBSTANCES VENENEUSES

La réglementation sur les substances vénéneuses est à expliquer souvent sur place par les inspecteurs notamment en ce qui concerne les produits psychotropes (hypnotiques – anxiolytiques – neuroleptiques) et stupéfiants. L'inspecteur vérifiera :

- la qualification des prescripteurs à prescrire des substances vénéneuses ;
- s'il existe un enregistrement des délivrances sur un registre (ordonnancier) réservé à cet effet (nom et qualité du prescripteur – noms et quantités des produits prescrits – nom et adresse du bénéficiaire – attribution d'un numéro d'ordre);
- le report des posologies et du mode d'emploi sur le conditionnement des produits, dans la plupart des cas, l'utilisation de symboles pictographiques devrait être encouragée compte tenu de l'illettrisme d'une grande partie de la population ;
- s'il existe une retranscription du numéro d'ordre sur la prescription et sur le conditionnement du produit, expliquer que cela va devenir obligatoire.

Cas particulier des stupéfiants : le cas d'officine détenant des stupéfiants reste très exceptionnel. Toutefois, dans cette hypothèse, il convient d'exiger le strict respect de la réglementation (prescription – retranscription au registre = ordonnancier – reprise du numéro d'ordre sur l'ordonnance et le conditionnement remis au public).En outre, la prescription ou une copie de celle-ci devra être archivée par le pharmacien et une comptabilité très stricte devra être tenue sur un registre coté et paraphé. L'inspecteur doit pouvoir vérifier les entrées et les sorties et si le stock est réel.

II-11- DECONDITIONNEMENT – RECONDITIONNEMENT

Il est préférable d'utiliser des blisters. En cas de déconditionnement de médicaments présentés sous forme vrac et de leur reconditionnement en sachets ou cornets :

- s'assurer des conditions d'hygiène et de propreté dans lesquelles cette opération est effectué ;

- le « mode opératoire » employé doit prévenir les risques d'erreurs ou de confusion (les conditionnements des médicaments en vrac doivent être refermés après chaque utilisation, les comprimés ou gélules surnuméraires doivent être replacés dans ces conditionnements et ne pas traîner sur le plan de travail, chaque membre du personnel doit avoir un espace de travail bien délimité …),
- l'étiquetage du contenant remis au malade doit comporter :
  - le nom du malade,
  - la dénomination exacte du produit,
  - son numéro de lot et sa date de péremption,
  - la posologie (là encore, l'utilisation de symboles pictographiques doit être préconisée) ;
- recommander les blisters.

II-12- ARTICLES DE PANSEMENT – PETIT MATERIEL

L'inspecteur vérifie :

- leur bonne condition de détention (absence d'exposition à la poussière, à une température excessive, à l'humidité, et à la lumière…) ;
- la date de péremption de certains articles ;
- que les articles stériles sont stockés de manière à ne pas endommager leur emballage (risque de perte de la stérilité), qu'ils ne sont pas compressés, triturés, entourés de bracelets élastiques et qu'ils sont stockés avec hygiène ;
- que les dispositifs médicaux en provenance de la Communauté Européenne sont obligatoirement revêtus du marquage CE qui atteste de leur homologation dans ces pays.

II-13- LISTE DES MARCHANDISES COMMERCIALISEES

Au cas où il existe une liste limitative des marchandises pouvant être commercialisées en pharmacie (médicaments – produits cosmétiques – produits diététiques – articles d'orthopédie – plantes médicinales…), s'assurer du respect de cette liste.
Interdire la détention dans la pharmacie de marchandises périssables (fruits, légumes…) ou susceptibles d'introduire des pollutions.

II-14- DOCUMENTATION

L'inspecteur doit s'informer sur la documentation scientifique disponible à l'officine et la formation continue du pharmacien. Recommander au pharmacien les sources de documentation possibles.

II-15- ACTIVITES ANNEXES

L'inspecteur doit noter toute autre activité qu'il constate et s'assurer de la conformité aux textes réglementaires.

C- SUITES DE L'INSPECTION (voir chapitre 1er)

CHAPITRE III : ETABLISSEMENT DE STOCKAGE, DE VENTE ET DE DISTRIBUTION EN GROS DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Dans la chaîne d'approvisionnement, les grossistes-répartiteurs occupent une position stratégique avec pour mission d'approvisionner les pharmacies d'officine et les hôpitaux. Ils s'approvisionnent eux-mêmes auprès des laboratoires pharmaceutiques. Ils doivent être sont soumis à un contrôle très organisé. L'inspecteur veillera à ce que les médicaments et autres produits pharmaceutiques ne soient distribués qu'à d'autres établissements pharmaceutiques ou organismes autorisés à les distribuer ou à des personnes habilitées à les dispenser.
L'inspection a pour but ici de veiller à ce que les principales règles de Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) soient respectées, étant donné que les bonnes pratiques de distribution en gros des produits pharmaceutiques font partie intégrante de l'assurance de la qualité. Leurs principales exigences sont les suivantes :

- disposer des moyens adéquats en personnel, locaux, matériel, équipement et de moyens de transport appropriés ;
- disposer de procédures et instructions claires et sans ambiguïté ;
- dispenser au personnel une formation adaptée ;
- disposer d'un système de documentation facilement accessible, permettant notamment le suivi de la distribution ;
- disposer d'un plan d'urgence pour assurer le rappel ou le retrait des lots ;
- enregistrer et traiter les retours de produits et les réclamations portant sur leur qualité.

L'application des BPDG est périodiquement vérifiée lors d'inspections. Au cours de ces inspections, une attention particulière est portée notamment sur la maîtrise de la chaîne du froid par les établissements, ainsi que sur les fournisseurs et les destinataires autorisés de médicaments. En effet, les BPDG insistent sur la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et le matériel dans ces établissements. Elles précisent également les conditions de mise en œuvre de certaines activités, telles que :

- l'approvisionnement, la réception, le stockage et la manutention des produits ;
- la préparation et la livraison des commandes ;
- les retours de produits non défectueux, la gestion des réclamations, des rappels ou des retraits de produits, la détection des produits contrefaits, la destruction des produits inutilisables ;
- la documentation obligatoire et l'auto-inspection.

I – PREPARATION DE L'INSPECTION

Préalablement à l'inspection, l'inspecteur prend connaissance du contenu du dossier, en vue de dresser l'inventaire des pièces manquantes pour le compléter auprès des services concernés, ainsi que des documents relatifs aux éventuelles inspections précédentes et particulièrement des mesures correctives recommandées.

Chez les grossistes répartiteurs privés, l'inspection doit être inopinée sauf circonstance ou motifs particuliers.

II – DEROULEMENT DE L'INSPECTION

L'inspection se déroule généralement en trois phases :

- la phase dite « assise » à l'arrivée de l'Inspecteur : présentation de l'établissement – recueil de renseignements généraux – examens de documents écrits (organigramme –liste du personnel – procédures – factures d'achats…) – examen de dossiers d'appels d'offres pour les pharmacies centrales d'approvisionnement. L'inspecteur indique son plan d'inspection ;
- la phase dite « debout » correspondant à l'inspection proprement dite ;
- la phase terminale de synthèse où l'Inspecteur fait part de ses remarques et réflexions. Celles-ci seront ensuite exposées et détaillées dans le rapport écrit.

II-1 – PERSONNEL

Il est important de noter que la mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant reposent sur l'ensemble du personnel.
L'organigramme de la structure doit être établi et permettre d'identifier clairement les responsabilités pharmaceutiques.
Les postes clés comprennent notamment les postes de pharmacien responsable et de pharmacien délégué travaillant à plein temps. Les tâches spécifiques des membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités doivent être détaillées dans des fiches de fonction écrites.
Les personnes qui occupent des postes à responsabilités doivent être investies de l'autorité nécessaire pour exercer leurs fonctions. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés qui possèdent des qualifications adéquates.
Il ne doit y avoir ni lacune ni double emploi inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros.
Le personnel doit être qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien les tâches qui lui incombent. A cet effet, tous les membres du personnel doivent recevoir une formation initiale et continue adaptée aux activités qui leur sont confiées.

L'inspecteur recherche les informations suivantes sur le personnel :

- Nombre, qualification, répartition des tâches ;
- existence d'un organigramme : document décrivant avec précision, sous forme d'un schéma les liens opérationnels et hiérarchiques entre les différents intervenants d'un même service et les différents services ;
- pour les postes à responsabilité, existence de fiches de fonction décrivant les tâches spécifiques et les responsabilités des personnels concernés. Une attention particulière sera portée sur la fiche de fonction du pharmacien responsable pour

s'assurer de l'étendue de ses prérogatives et de son indépendance sur le plan technique par rapport aux pôles «administratif» et «financier».

II-2– TRANSPORT DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES DU FABRICANT VERS LE LIEU DE DESTINATION

Le transport des produits pharmaceutiques du fabricant vers le lieu de destination peut s'effectuer par avion, bateau, train ou véhicule, et associer plusieurs de ces modes d'acheminement.

Dans tous les cas, les produits pharmaceutiques doivent être transportés dans des conditions assurant le maintien de la qualité de telle manière que :

- l'identification de l'expéditeur et du destinataire soit conservée ;
- l'intégrité du conditionnement des produits soit préservée ;
- des précautions adéquates soient prises notamment contre les écoulements, la casse ou le vol (par exemple par le cerclage des caisses) ;
- des mesures de protection soient mises en œuvre contre les conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité, etc.(par exemple position du container dans le bateau porte-container), et contre les micro-organismes et autres parasites ou animaux nuisibles ;
- les délais de livraison prévus par la réglementation soient respectés, notamment en cas d'urgence.

L'Inspecteur devra :

- s'assurer de la pertinence du choix des modalités de transport et garder à l'esprit que des équipements spéciaux appropriés doivent être utilisés pour le transport des produits pharmaceutiques dont le stockage exige des conditions particulières de conservation (ex : problèmes de température, nécessité de respecter la chaîne du froid) ;
- s'assurer que la livraison des produits pharmaceutiques ne se fait que dans les locaux d'établissements ou d'organismes autorisés à recevoir ces produits et placés sous la responsabilité du destinataire. Ces dispositions doivent être clairement précisées dans le contrat lorsque le transport est effectué par un organisme ou une entreprise autre que le distributeur en gros. Une qualification de transporteur agréé pour le transport de produits pharmaceutique peut être exigée

II-3 – SYSTEME DOCUMENTAIRE

La documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Elle concerne aussi bien l'approvisionnement, la conservation et la dispensation des produits disponibles dans la pharmacie que la préparation, le contrôle et la conservation des préparations magistrales et officinales.

La documentation de tous les actes pharmaceutiques permet leur traçabilité, afin d'éviter des erreurs inhérentes aux communications verbales et à la mémorisation.

En ce qui concerne les préparations, la documentation permet une reconstitution du processus de fabrication à l'aide de données sur les différentes étapes de fabrication et

sur les contrôles exécutés. Ceci dans le but d'assurer une qualité constante de ces préparations.

En dehors des documents légaux (ex. registre des stupéfiants), l'établissement doit disposer de procédures écrites, approuvées, signées et datées par la personne responsable, qui concernent les opérations réalisées dans l'établissement et susceptibles d'avoir un effet sur la qualité des produits ou les activités de distribution.

Des procédures écrites doivent notamment exister pour :

- la gestion du personnel y compris la formation,
- l'accès aux locaux et leur protection,
- l'entretien et le nettoyage des locaux et du matériel,
- l'approvisionnement et la réception des produits,
- les opérations de stockage des produits,
- la préparation des commandes, l'étiquetage des produits reconditionnés,
- les livraisons,
- le traitement des retours, réclamations et rappels de produits,
- la mise en place d'auto-inspection.

L'inspecteur devra encourager le pharmacien responsable à disposer des textes officiels, des bonnes pratiques de distribution (BPD), les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales (BPPO), des pharmacopées, des conventions internationales, notamment celle de Vienne sur les stupéfiants, du code de travail, …

II-4 - LOCAUX

Les locaux de distribution doivent être conçus et agencés pour assurer la sécurité des produits pharmaceutiques entreposés et permettre un entretien garantissant leur bonne conservation.
Les établissements doivent disposer d'un volume global de locaux affectés au stockage et aux zones de préparation des commandes suffisant pour répondre aux exigences de leur activité.
Les locaux doivent être équipés pour assurer une protection des produits contre les risques de vols.
Des mesures doivent être prises pour empêcher l'entrée de personnes non autorisées.
L'éclairage, la température, le taux d'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter les produits pharmaceutiques entreposés. Les locaux doivent être conçus, construits et entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussières ou de saletés et la présence de parasites et d'animaux nuisibles.
Les locaux doivent être nettoyés selon des procédures écrites et détaillées. Les travaux d'entretien et de réparation ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits.
Les zones de repos et de restauration, les vestiaires et sanitaires doivent être séparés des zones affectées à la réception, au stockage et à l'expédition. Il en est de même pour les locaux d'entretien.

Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits pharmaceutiques : médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, produits disponibles pour la commercialisation, retournés, rappelés, non libérés, à conserver suivant des conditions particulières (température, humidité, ...).

L'inspecteur va :

- vérifier que les locaux sont conformes au plan validé et contenu dans le dossier de demande d'ouverture ;
- vérifier que le **bâtiment est « hors d'eau » :** les fondations du bâtiment doivent être suffisamment hautes pour que le plancher reste sec, même en cas de fortes pluies – toujours préconiser le stockage sur palette pour éviter les produits à même le sol ;
- vérifier l'étanchéité du plafond par un examen visuel ;
- vérifier les conditions de température et d'humidité : dans les zones où le soleil est intense, vérifier que le toit est isolé, sinon inciter à le faire lorsque les moyens financiers le permettent (conseiller de disposer de thermomètre mural et d'hygromètre) ;
- lors de la construction d'un nouveau bâtiment, inciter à l'utilisation de briques creuses dans la partie supérieure des murs pour faciliter la circulation de l'air, ainsi que, si possible, la construction d'un double toit dans le même but.
- dans le cas d'un bâtiment existant ne remplissant pas ces conditions, inciter à l'utilisation de ventilateurs.

En dehors des produits à conserver au réfrigérateur, il sera indispensable de disposer, pour le stockage de certains médicaments (suppositoires par exemple) d'un local bénéficiant d'une climatisation.

Lutte contre les rongeurs et parasites :

- Vérifier que le bâtiment ne présente pas de points d'accès pour les rongeurs. Dans cette hypothèse, conseiller la pose de grillage serré.
- Inciter à l'utilisation régulière d'appâts et de pièges contre les nuisibles.

Protection contre l'incendie :

- Vérifier l'existence d'extincteurs, dont le contenu est régulièrement contrôlé et complété au besoin.
- En cas de détention de liquides inflammables, conseiller à proximité l'aménagement d'un bac à sable ou un local séparé et adapté selon les quantités.

Protection contre le vol :

- Pendant les heures d'ouverture, s'assurer que les dispositions sont prises pour interdire l'accès du bâtiment à toute personne étrangère au service,
- et que la nuit, ils utilisent les services d'un gardien.

Vestiaires – Sanitaires – Hygiène

L'inspecteur doit :

- s'assurer que le personnel dispose de vestiaires et de sanitaires, ainsi qu'éventuellement une (ou des) zone(s) de repos et de restauration,
- vérifier que les zones de repos et de restauration, les vestiaires et sanitaires sont séparés des zones affectées à la réception, au stockage et à l'expédition.
- vérifier les dispositions prise pour le l'hygiène du personnel :des programmes détaillés concernant l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé et à l'hygiène du personnel. L'interdiction de manger, boire ou fumer dans les zones affectées au stockage ou à la distribution doit être affichée et contrôlée.
- vérifier l'absence de boisson, nourriture à l'intérieur du local de stockage.

Entretien

L'inspecteur doit :

- s'assurer que les locaux doivent être nettoyés selon des procédures écrites et détaillées et que les travaux d'entretien et de réparation (s'il y en a), ne présentent aucun risque pour la qualité des produits ;
- s'assurer que le local est régulièrement nettoyé et entretenu suivant un plan préétabli ;
- vérifier l'état de propreté des étagères, l'absence d'empoussièrement des produits, l'absence de « toiles d'araignées ».

II-5– APPROVISIONNEMENT

Les produits doivent satisfaire à la réglementation en vigueur, et notamment doivent avoir obtenu les autorisations ou enregistrements nécessaires (homologation, autorisation d'importation…).
De même, les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques ne peuvent réceptionner, stocker et distribuer que des produits qui ont été libérés c'est-à-dire des produits pour lesquels le fabricant a certifié qu'ils répondent aux exigences de l'Autorisation de Mise sur le Marché ou du dossier de spécification du médicament destiné à être expérimenté sur l'homme.
Les fournisseurs doivent avoir l'autorisation délivrée par l'autorité administrative compétente. Les stocks doivent être gérés rigoureusement de manière à permettre d'assurer un approvisionnement normal et régulier de l'ensemble des destinataires.

L'inspecteur doit :

- demander de lui expliquer leur procédure/modalité d'achat des médicaments,
- s'assurer que les médicaments acquis sont homologués ou possèdent une AMM,
- demander la liste des fournisseurs,
- vérifier qu'ils sont agréés,

- vérifier que les approvisionnements se font en respect du système national d'approvisionnement,
- demander les différents types de produits détenus,
- demander comment se fait la publicité et comment sont gérés les échantillons,
- demander leur procédure de fixation de prix. Faire un sondage pour vérifier que la formule est bien appliquée. Demander si cette formule est valable pour tout produit. Sinon s'informer des autres formules de calcul.

II-6 – ORGANISATION DU STOCKAGE

c- Réception des produits

Les opérations pharmaceutiques de réception, de stockage et de manutention doivent suivre des instructions et des procédures écrites.
Ces opérations ont notamment pour objet de vérifier :
- la conformité à la commande des produits réceptionnés ;
- les dates de péremption ;
- l'absence de détérioration apparente.

Les produits soumis à des conditions particulières de stockage doivent être immédiatement identifiés et stockés conformément à des instructions écrites et aux dispositions techniques réglementaires qui leur sont applicables.
Les informations enregistrées relatives aux transactions d'entrée doivent être claires et facilement accessibles. Dans le cas de transactions entre fabricants, importateurs et, distributeurs en gros, l'enregistrement relatif aux transactions d'entrée doit permettre de retrouver l'origine des produits. Les produits dont la fermeture ou l'emballage a été endommagé ou encore ceux qui peuvent avoir été détériorés doivent être isolés des stocks de produits en circulation et, s'ils ne sont pas détruits immédiatement, doivent être stockés en un endroit clairement identifié, de façon à ce qu'ils ne puissent pas être distribués par erreur ou affecter la qualité d'autres produits. Dans tous les cas, les défauts constatés doivent faire l'objet d'un relevé précis et être signalés aux fournisseurs dans les délais leur permettant une action rapide conforme aux nécessités de qualité.

Il est à recommander une différenciation entre le hall d'entrée et le hall de sortie.

L'inspecteur s'assure que :
- la réception des produits se fait au niveau du magasin de stockage même, dans un local réservé à cet effet ou à titre provisoire sur une aire de réception à l'extérieur. Il est à recommander une différenciation entre le hall d'entrée et le hall de sortie.
- dans cette dernière hypothèse, il vérifie que les produits sont protégés de la pluie et du soleil et que tous les produits ont été entrés en magasin en fin de journée de travail.

L'opération de réception comporte :

- la vérification de la conformité à la commande (comparer le BL et le BR),
- le contrôle de l'aspect extérieur des contenants (chocs, humidité…),
- leur dépoussiérage si nécessaire,
- la vérification de la date de péremption des produits réceptionnés.
- l'enregistrement des quantités reçues (fiches de stocks, registres des entrées ci institués, informatique,…)

d- Rangement des produits

Le stockage se fait sur palette (pour les produits encombrants ou de forte rotation) ou sur étagère (pour les autres) sauf pour les produits particuliers.

La gestion des stocks est effectuée par l'application de la règle : « premier entré, premier sorti », en tenant compte de la date de péremption (FIFO). Dans tous les cas l'inspecteur s'assure que les modalités de rangement sont telles que les produits les premiers périmés sont les premiers sortis (FEFO).

Vérifier que les médicaments sont entreposés suivant un ordre logique excluant les possibilités de confusion d'une part, les pertes de temps lors de la préparation des commandes d'autre part.

Contrôle de l'homologation des produits : S'assurer en cours d'inspection que les médicaments détenus sont tous homologués.

Produits retournés : Vérifier que les produits retournés (produits impropres à la consommation – retraits de lots…) sont stockés dans un espace isolé et clos de préférence.

Produits particuliers :

- **Liquides inflammables :** les faire impérativement stocker dans un local réservé à cet effet, situé à l'écart du bâtiment principal si possible.

  Le local doit être doté d'une aération haute et basse assurant une circulation d'air (il suffit pour cela de faire un trou en haut et en bas d'un mur donnant sur l'extérieur). Le toit doit être « léger », de façon à ce qu'il soit « soufflé » en cas d'explosion.

  Interdire absolument les sols en béton, la chute d'un contenant en verre étant susceptible de provoquer une étincelle à l'origine d'un incendie. Si tel est le cas imposer la protection du sol par des palettes et combler l'espace entre le sol et la palette par du sable ou des graviers – Recommander la présence d'une table.

  Mettre l'écriteau ou le pictogramme « défense de fumer ».

- **Stupéfiants – Narcotiques :**
  Les substances du tableau B (stupéfiants) et les préparations qui les contiennent doivent être conservés à l'exclusion d'autres substances dans des armoires ou des

locaux fermés à clé. Imposer leur détention dans une armoire ou un local fermant à clef. S'il s'agit d'un local, il ne doit pas y avoir de fenêtres donnant sur l'extérieur. S'assurer des personnes qui détiennent les clefs.
Pour le suivi de la comptabilité des produits, vérifier l'existence d'un registre : vérifier les entrées à partir des factures des fournisseurs ; les sorties à partir des factures de livraisons aux clients – Procéder à des contrôles d'inventaire exhaustifs des stupéfiants et non par échantillonnage.
L'inspecteur doit aussi vérifier que les psychotropes sont sous clef. Il pourra conseiller de mettre sous clef certains produits coûteux ainsi que d'autres produits susceptibles d'être à l'origine d'un trafic.

- **Produits à conserver au froid :**

  - Vérifier que l'établissement possède une liste à jour des vaccins et spécialités pharmaceutiques à conserver au froid.
  - S'assurer que ces produits ne séjournent pas trop longtemps sur l'aire de réception avant stockage : vérifier que leur réception est effectuée prioritairement par rapport aux autres produits.
  - S'assurer qu'ils ne sont pas déconditionnés des emballages spéciaux dans lesquels ils sont parfois livrés. Ces emballages seront nécessaires pour l'acheminement jusqu'au client.
  - Vérifier l'état des chambres froides et des réfrigérateurs : sont-ils régulièrement dégivrés ? Les indicateurs de température sont-ils en état de marche ? Les portes sont-elles bien étanches ?
  - S'il n'y a pas de dispositif d'enregistrement graphique de la température, faire un relevé manuel de température matin et soir retranscrit sur un cahier et signé par l'auteur du relevé.
  - Dans les zones fréquemment privées d'électricité, préconiser l'utilisation de réfrigérateur à essence ou à pétrole ou d'un groupe électrogène dans les zones où il y a des pannes prolongées.

Stockage et ventes de matières premières à usage pharmaceutique :

- Vérifier que les matières premières vendues, si elles sont divisées pour leur vente, ne sont pas déconditionnées à l'avance de leur emballage d'origine conçu pour garantir une meilleure conservation et une traçabilité.

- Vérifier leur provenance, la lisibilité des étiquettes, la présence d'un numéro de lot et leur date de péremption éventuelle.

Petit matériel à usage unique (stérile ou non)

- Contrôler que leur stockage se fait dans des conditions de température et d'humidité satisfaisantes n'altérant pas les emballages.
- Vérifier que le matériel n'est pas exposé à la lumière, à la poussière et aux intempéries.

- S'assurer que les modalités de stockage préservent l'intégrité du conditionnement (interdire de plier les sondes, les cathéters… interdire de les regrouper par des bracelets élastiques…)

Procédure de nettoyage : L'inspecteur doit s'assurer qu'elle existe et qu'elle est appliquée.

II-7 - PREPARATION DES COMMANDES

Les produits pharmaceutiques stockés ne peuvent être distribués qu'à d'autres structures autorisées, conformément à la réglementation en vigueur. Les opérations de préparation de commande, d'emballage et de livraison doivent suivre des procédures et des instructions écrites.

L'inspecteur va :

- s'assurer du respect du principe « Premier périmé – Premier sorti (First expired – First out) » ;
- vérifier que les récipients des produits non utilisés en totalité sont correctement refermés pour empêcher une altération ou une contamination ultérieure du produit ;
- en cas de reconditionnement partiel des produits, vérifier que le conditionnement du produit livré au client :
  - est compatible avec de bonnes conditions de conservation,
  - comporte le nom et le dosage du produit, le nom du fabricant, le numéro de lot et la date de péremption ;
- vérifier que les commandes sont préparées de telle manière à ce que les produits les plus lourds soient rangés au-dessous des produits les plus fragiles ;
- conseiller de regrouper si possible les commandes par client dans des contenants scellés après vérification de la commande, pour détecter éventuellement des vols ou des détournements;
- s'assurer que le nom du client et son adresse figurent clairement sur l'emballage des produits ;
- vérifier en cours d'inspection et à partir des bons de livraisons ou des factures que tous les clients sont des « ayants-droit », conformément à la réglementation en vigueur.- procéder à un contrôle d'une commande préparée à l'avance.

II-8 – GESTION DU STOCK

La gestion des stocks est effectuée par l'application de la règle : « premier entré, premier sorti », en tenant compte de la date de péremption. La rotation des stocks doit être assurée et fréquemment contrôlée.
Les stocks doivent présenter une marge de sécurité suffisante tenant compte des délais d'acheminement des produits de chez le(s) fournisseur(s). Il faut éviter le sur-stockage.

L'inspecteur doit :

- contrôler l'absence de produits périmés :

- inciter à la tenue d'un cahier permettant de tenir à jour la liste des produits périmés mois par mois,
- s'assurer que les produits périmés sont entreposés dans un espace isolé, clos de préférence et détruits.

- s'assurer de la tenue à jour d'un inventaire des produits lot par lot en fonction des entrées et des sorties. Ceci peut se faire manuellement ou à l'informatique dans les établissements disposant du matériel nécessaire
- vérifier que des inventaires réels sont effectués régulièrement par « sondage » afin notamment de prévenir les vols ou détournements.

Toute différence significative devra déclencher une enquête. Pour les structures du secteur public, l'inspecteur doit en outre :

- vérifier leur implication dans les grands programmes de santé publique,
- s'informer de l'existence des structures de dialogue ou organes de gestion et de leur mode de fonctionnement,
- s'informer des relations entre les centrales d'achat nationales et régionales et avec les formations sanitaires (supervision, mode de livraison, conditions de paiement, pourcentage de couverture, principe de solidarité, …)
- évaluer la disponibilité des produits traceurs.

II-9 – EXPEDITION DES PRODUITS CHEZ LES CLIENTS

L'expédition des produits doit être réalisée de telle sorte que leur qualité soit préservée pendant la période de validité et que toute contamination ou altération soit évitée. Les zones de réception, de stockage et d'expédition doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception et d'expédition doivent être distinctes de la zone de stockage. La traçabilité doit être assurée. En cas d'urgence, et sans préjudice des dispositions spécifiques applicables aux grossistes répartiteurs, tout établissement pharmaceutique effectuant la distribution en gros doit pouvoir livrer dans les délais les plus rapides les produits dont il assure régulièrement la fourniture. Les produits pharmaceutiques doivent être transportés dans des conditions assurant le maintien de la qualité de telle manière que :

- l'identification de l'expéditeur et du destinataire soit conservée ;
- l'intégrité du conditionnement des produits soit préservée.

L'inspecteur va :

- vérifier que les livraisons sont enregistrées (registre précisant date, heure, nombre de colis, numéro bordereau de livraison, destinataire, personne ayant déchargé et sa signature) ;
- vérifier que le double des bordereaux d'expédition chez les clients est archivé. Ces documents doivent indiquer : le jour de l'expédition – le nom et l'adresse du client – les noms et quantités de produits expédiés ;
- s'assurer que le parc automobile fait l'objet d'une maintenance et d'une surveillance correctes (livre de bord, carnet d'entretien…) ;

- du maintien de la chaîne du froid (vaccins et autres produits thermolabiles), il s'agit d'un point essentiel. A cet effet, l'inspecteur doit :

    - vérifier que les durées des tournées de livraison ne sont pas incompatibles avec le maintien de la chaîne du froid,
    - contrôler que l'établissement est doté de manière suffisante en glacières isothermes qualifiées pour le transport,
    - Vérifier qu'il est également doté d'un congélateur susceptible de « fabriquer de la glace » ou de « congeler» les plaques réfrigérantes accompagnant souvent les produits lors de l'expédition par le fabricant,
    - par ailleurs, il convient d'encourager l'utilisation de pastilles changeant de couleur lorsqu'une température limite a été dépassée (disponibles dans le commerce), à défaut utiliser des thermomètres dans les glacières ;

- S'assurer qu'il existe une procédure de rappel de lot et évaluer son suivi.

D'une manière générale, s'assurer du respect des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD).

II-10– RETOUR DES PRODUITS

L'inspecteur évalue les points ci-après :

d- Retour de produits non défectueux

Les produits non défectueux, retournés par les clients ne doivent pas être redistribués avant qu'une décision de remise en circulation n'ait été prise et signée par une personne identifiée et habilitée. Les vérifications devront notamment porter :

- sur l'état des emballages d'origines,
- le délai de péremption ;

Les produits thermolabiles ne devront en aucun cas être remis en stock. L'inspecteur doit demander à voir les décisions de remise en circulation.

e- Réclamation sur la qualité d'un produit

En cas de réclamation celle-ci devra être enregistrée par écrit et transmise sans délai au fabricant ou à l'exploitant du médicament. L'inspecteur doit demander le registre des réclamations.

f- Rappels de lot ou retraits de produit

Le système de rappel ou de retrait doit permettre de retirer rapidement du marché tout produit défectueux. Pour cela le système d'enregistrement des livraisons doit permettre d'identifier rapidement tous les destinataires potentiels d'un produit. Les produits retournés doivent être stockés séparément dans une zone identifiée, séparée et close de préférence. L'inspecteur doit demander à consulter les décisions de rappel de lot.

III- FIN ET SUITES DE L'INSPECTION (cf chapitre 1er)

CHAPITRE IV : PHARMACIES DES FORMATIONS SANITAIRES

L'inspecteur a comme outil la grille d'inspection se rapportant à l'établissement. Cette inspection peut demander plusieurs jours et se faire conjointement avec les autres Inspections Générales.

I – RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ETABLISSEMENT

Afin de pouvoir appréhender le contexte de la pharmacie inspectée, l'inspecteur devra s'enquérir entre autres :

- de l'importance de l'établissement : nombre de lits – nombre et spécialitésdes services d'hospitalisation ;
- du budget pour la pharmacie ;
- du type de malades bénéficiant des médicaments de la formation sanitaire ;
- du type de distribution/dispensation ;
- des modalités de cession ;
- de la pratique ou non des opérations de dé/reconditionnement ou même de préparations des médicaments;
- de la desserte éventuelle de formations sanitaires à partir de l'hôpital ;
- Etc…

II – PERSONNEL

Noter le nombre et la qualification du personnel : pharmacien ou faisant office « préparateurs en pharmacie » - magasinier – personnel d'entretien – secrétariat….

S'enquérir de la responsabilité théorique et effective du pharmacien principal.

Noter la date de prise de fonction des Pharmaciens dans cette formation sanitaire.

Vérifier l'inscription à l'Ordre des Pharmaciens (relever les numéros d'inscription et récupérer une copie de leur attestation d'inscription).

S'informer des autres activités professionnelles de ces pharmaciens.

Relever le type de diplôme ainsi que la date et le lieu d'obtention (copie si possible).

S'enquérir des fonctions de chaque personnel et vérifier l'adéquation avec leur compétence.

S'assurer notamment que les préparations ne sont réalisées que par le(s) pharmacien(s), les techniciens en sciences pharmaceutiques ou le(s) préparateur(s) en pharmacie.

III – LOCAUX

L'inspecteur doit :

- vérifier la séparation des locaux de la pharmacie (magasin de stockage, salle de dispensation, points de vente, salle de contrôle, salle de préparation, bureau du responsable…). ;
- vérifier que le bâtiment est « hors d'eau » : les fondations du local doivent être suffisamment hautes pour que le plancher reste sec, même en cas de fortes pluies ;
- vérifier que les produits ne sont pas stockés à même le sol ;
- exiger le stockage sur palette pour les produits à même le sol.
- vérifier l'étanchéité du plafond par un examen visuel.

Température – humidité

Dans les zones où le soleil est intense, vérifier que le toit est isolé, sinon inciter à le faire lorsque les moyens financiers le permettent.
Lors de la construction d'un nouveau local, inciter à l'utilisation de briques creuses dans la partie supérieure des murs pour faciliter la circulation de l'air, et si possible la construction d'un double toit dans le même but.
Dans le cas d'un local existant ne remplissant pas ces conditions, inciter à l'utilisation de ventilateurs.
L'inspecteur devra inciter à l'utilisation de thermomètres muraux et d'hygromètre.

Lutte contre les rongeurs

L'inspecteur devra :

- vérifier que le local ne présente pas de points d'accès pour les rongeurs. Dans cette hypothèse, conseiller la pose de grillage serré ;
- inciter à l'utilisation régulière d'appâts contre les nuisibles.

Protection contre l'incendie

L'inspecteur devra :

- vérifier l'existence d'extincteurs, dont le contenu est régulièrement contrôlé et complété au besoin ;
- vérifier que l'ensemble du personnel est formé à l'utilisation des extincteurs.

En cas de détention de liquides inflammables, conseiller à proximité l'aménagement d'un bac à sable, l'interdiction de fumer et selon les quantités détenues, exiger un local séparé.

Accès à la pharmacie

Le local doit être aménagé et des dispositions doivent être prises pour que le personnel étranger à la pharmacie (y compris le personnel des services hospitaliers) n'ait pas accès aux lieux de détention et de préparation des médicaments. On pourra par exemple

séparer les zones de travail de la zone de réception du personnel hospitalier par un comptoir. Des mesures doivent être prises pour prévenir les vols et les effractions (portes d'accès métalliques, barreaux aux fenêtres).

Vestiaires – Sanitaires – Hygiène

L'inspecteur devra :

- s'assurer que le personnel dispose de vestiaires, de sanitaires, de savon, de désinfectants et de l'eau ;
- vérifier qu'il est interdit de boire, manger et fumer dans les locaux de stockage et le préparatoire.

Préparatoire

Le préparatoire doit être séparé des locaux de stockage, dans une pièce réservée exclusivement à cet effet. Il doit être doté d'un plan de travail (paillasse ou à défaut table), d'un point d'eau (de l'eau déminéralisée peut être nécessaire à la réalisation de certaines préparations), d'une source de chaleur et d'une armoire fermant à clef pour les principes actifs toxiques ou dangereux. L'inspecteur devra vérifier l'état de propreté du matériel, ainsi que l'exactitude des balances et contrôler l'existence d'un registre où doivent être retranscrites les préparations effectuées.

Entretien

L'inspecteur devra s'assurer que le local est régulièrement nettoyé et entretenu suivant un plan préétabli et vérifier l'état de propreté des étagères, l'absence d'empoussièrement des produits, l'absence de « toiles d'araignées ».

IV – MODALITES D'ACQUISITION

L'inspecteur relève quelles sont les modalités d'approvisionnement : type d'achat, rythme des commandes, méthode de calcul des quantités à commander (Qac)) ; il prend la liste des fournisseurs, vérifie sur la base des factures et bons de livraison que l'information donnée est complète ; il vérifie que cette formation sanitaire est autorisée à s'approvisionner auprès de ces fournisseurs ; il s'informe du type de client de la pharmacie et vérifie que l'information qui lui est donnée est juste ; il vérifie qu'il existe un comité thérapeutique et s'informe de la fréquence de ses réunions. Il est recommandé de demander les comptes rendus de ces réunions.

Contrôle de l'homologation des produits

L'inspecteur devra s'assurer en cours d'inspection que l'ensemble des médicaments détenus est homologué (faire un sondage si l'on préfère).

Contrôle du respect de la Liste Nationale des Médicaments Essentiels

-Relever les références des médicaments en stock ;

-S'assurer que ces médicaments figurent sur la liste nationale des médicaments essentiels du niveau de la formation sanitaire.

S'il existe des médicaments hors liste, demander les raisons qui le justifient. Si après plusieurs inspections, le même problème est révélé dans différentes formations sanitaires, les services d'inspection doivent le signaler à la Direction de la Pharmacie et du Médicament pour examen au cours des travaux de révision de la LNME.

V - ORGANISATION DU STOCKAGE

V.1. Réception des produits

La réception des produits ne doit pas se faire au sein des locaux de stockage, mais dans un local réservé à cet effet ou à défaut sur une aire de réception à l'extérieur.

Dans cette dernière hypothèse, vérifier que les produits sont protégés de la pluie et du soleil et que tous les produits ont été entrés dans la pharmacie en fin de journée de travail. L'opération de réception doit comporter :

- la vérification de la conformité à la commande (bordereau de livraison et bordereau de réception de réception à examiner),
- le contrôle de l'aspect extérieur des conditionnements,
- leur dépoussiérage si nécessaire,
- la vérification de la date de péremption des produits réceptionnés.

L'enregistrement des produits sur les outils de gestion (fiche de stock, ordinateur si gestion informatisée, registre des entrées si institué, …).

V.2. Rangement des produits

Le stockage doit se faire sur palette (pour les produits encombrants ou de forte rotation) ou sur étagère (pour les autres) sauf pour les produits particuliers (voir plus loin).Dans tous les cas s'assurer que les modalités de rangement sont telles que les produits les premiers périmés sont les premiers sortis.

L'inspecteur devra vérifier que les médicaments sont entreposés suivant un ordre logique. Recommander soit un classement par ordre alphabétique intégral, soit par forme pharmaceutique, soit en raison de leur plus grande rotation.

Les responsables des centrales d'approvisionnement doivent mettre à la disposition de leurs responsables de magasins et des pharmacies de formations sanitaires, la liste des produits à conserver au froid ainsi que les modalités de leur conservation.

Produits retournés

L'inspecteur devra vérifier que les produits impropres à la consommation, retournés par les services, sont stockés dans un espace séparé et clos de préférence. Les produits

retournés, présumés comme étant encore utilisables, font l'objet d'une vérification. Ils ne sont remis dans le circuit qu'après acceptation signée du responsable.

Produits particuliers :

Liquides inflammables :

Ils sont impérativement stockés dans un local réservé à cet effet, situé à l'extérieur du local principal si possible. Le local doit être doté d'une aération haute et basse assurant une circulation d'air (il suffit pour cela de faire un trou en haut et en bas d'un mur donnant sur l'extérieur). Le toit doit être « léger », de façon à ce qu'il soit « soufflé » en cas d'explosion. Il faut absolument interdire les sols en béton, la chute d'un contenant en verre étant susceptible de provoquer une étincelle à l'origine d'un incendie. Si tel est le cas imposer la protection du sol par des palettes et combler l'espace entre le sol et la palette par du sable ou des graviers.

Stupéfiants-Narcotiques

L'inspecteur devra vérifier que la détention des stupéfiants et autres narcotiques se fait dans une armoire ou un local fermant à clef (porte métallique de préférence) ne possédant pas de fenêtre sauf si celle-ci est munie de barreaux. Il vérifiera l'existence d'un registre où doivent figurer :

- les entrées (date - nature du produit - quantité - nom du fournisseur),
- les sorties (date - nature du produit - quantité - destinataire),
- la balance.

Produits à conserver au froid

L'inspecteur devra :

- vérifier que la pharmacie possède une liste à jour des vaccins et médicaments à conserver au froid ;
- s'assurer que ces produits ne séjournent pas trop longtemps sur l'aire de réception avant stockage ;
- s'assurer que leur réception se fait prioritairement par rapport aux autres produits ;
- s'assurer qu'ils ne sont pas déconditionnés des emballages spéciaux dans lesquels ils sont parfois livrés. Ces emballages sont souvent nécessaires pour leur conservation ;
- vérifier l'état des réfrigérateurs : sont-ils régulièrement dégivrés ? Les indicateurs de température sont-ils en état de marche ? Les portes sont-elles bien étanches ?
- demander un relevé de température matin et soir à retranscrire sur un cahier ;
- vérifier que le réfrigérateur est réservé à l'usage pharmaceutique.

Dans les zones fréquemment privées d'électricité, préconiser l'utilisation de réfrigérateurs à essence ou à gaz.

Stockage des matières premières

Les matières premières, destinées essentiellement à la réalisation des préparations doivent être stockées au préparatoire, de préférence dans une armoire fermée à clef, au moins pour celles contenant des substances vénéneuses ou présentant un danger. L'inspecteur devra vérifier la lisibilité des étiquettes et les dates de péremption éventuelles. Exceptionnellement, certaines matières premières doivent être conservées au réfrigérateur (ex : acide rétinoïde)-L'inspecteur devra le vérifier.

Petit matériel à usage unique (stérile ou non)

L'inspecteur devra contrôler que leur stockage se fait dans des conditions de température et d'humidité satisfaisantes n'altérant pas les emballages. Il vérifiera que le matériel n'est pas exposé à la chaleur et à la poussière. Il s'assurera que les modalités de stockage préservent l'intégrité du conditionnement (interdire de plier les sondes, les cathéters… interdire de les regrouper par des bracelets élastiques…) et il vérifiera l'intégrité des dispositifs médicaux.

Gaz médicaux

Certains établissements utilisent des gaz médicaux (oxygène – protoxyde d'azote…). La plupart du temps ceux-ci se présentent sous forme de bouteilles encore appelées obus. Vérifier que ceux-ci sont correctement amarrés avec une chaîne, même lorsqu'ils sont vides. L'inspecteur devra vérifier qu'ils sont stockés dans une enceinte grillagée ou un local fermant à clef pour éviter les actes de malveillance, avec protection contre l'incendie, et il recommandera aux responsables des formations sanitaires de confier la gestion des gaz médicaux à la pharmacie.

VI – ORGANISATION DE LA DISPENSATION

Différents types de distribution sont possibles :

- Délivrance globale : les services hospitaliers commandent globalement les produits sur des listes ou sur des cahiers sans aucune justification des prescriptions.
- Délivrance globale à partir d'ordonnances : il s'agit du même système mais les services hospitaliers fournissent à titre de justification et en plus les prescriptions médicales.
- Délivrances individualisées à partir de doubles d'ordonnances nominatives pour pouvoir faire le relevé des dépenses par service : dans ce cas les produits peuvent être remis soit au personnel du service où sont hospitalisés les malades soit au malade lui-même ou à son représentant (famille).
- Délivrance contre paiement direct aux différents points de vente aux malades hospitalisés ou non.

La première méthode ne semble pas pouvoir être préconisée en raison du risque de détournement des produits.

Pour les malades hospitalisés, l'inspecteur recommande, à chaque fois que cela est envisageable, la solution (3) qui présente l'avantage de minimiser les risques d'erreurs d'administration des produits. Par ailleurs, si les médicaments sont remis directement au malade ou à son représentant, ils ont « peu de chance » d'être détournés.

Si des médicaments sont délivrés en « cornets » ou sachets aux malades, l'inspecteur vérifiera que les mentions suivantes sont reportées : nom du malade – identification du service d'hospitalisation (« la maternité ») – nom et dosage – n° de lot du produit – date de péremption et posologie. L'inspecteur doit recommander la présentation en blister.

En raison de l'illettrisme fréquent d'une partie de la population, on recommandera l'usage de symboles pictographiques. Il s'assure que les médicaments sont déconditionnés / reconditionnés dans de bonnes conditions et que l'étiquetage se fait correctement. Il vérifie que les stupéfiants sont dispensés dans le respect des normes.

Pour assurer la pharmacovigilance, conseiller aux responsables de la formation sanitaire de prendre des dispositions pour assurer entre autre, la traçabilité des médicaments dispensés. Pour cela, les indications ci-après doivent être retranscrites sur les emballages des produits remis aux patients surtout externes (Nom, dosage, numéro de lot, laboratoire fabricant, date de péremption)

VII – MODALITES DE GESTION

L'inspecteur s'informera du type de gestion de la pharmacie (informatisée ou non) et des outils de gestion utilisés.

Il s'assurera de la bonne tenue de ces outils par sondage :

- comparaison pour quelques produits des stocks théorique/ physique / à l'informatique ;
- vérification des écritures sur quelques fiches de stock.

L'inspecteur devra aussi :

- vérifier que les périmés sont sortis des stocks et s'informe de la procédure de destruction desdits périmés ;
- s'assure que les stocks d'urgence et de sécurité sont satisfaisants ;
- s'assure de l'existence d'un compte bancaire ou postal pour la pharmacie ;
- vérifie l'affectation et l'utilisation des fonds issus de la vente des médicaments ;
- s'assure que la liste des prix des médicaments est affichée devant chaque point de vente et vérifie par sondage que ces derniers sont respectés ;
- s'assure que les médicaments sont vendus contre délivrance d'un reçu (il est généralement préconisé au cours des ventes directes aux malades de délivrer un reçu extrait d'un carnet de reçus à souches) et qu'un contrôle à posteriori est effectué ;
- s'assure que la pharmacie de la formation sanitaire est régulièrement supervisée par la Direction de la Pharmacie et du Médicament soit par la délégation

provinciale de la santé publique, par le responsable de la formation sanitaire et par les membres des structures de dialogue (Comité de gestion ou conseil d'administration par exemple).

Il juge de l'implication de la formation sanitaire dans les grands programmes de santé publique (SIDA, Paludisme, Tuberculose, …).

Si des préparations sont faites au sein de la pharmacie, il vérifie que les bonnes pratiques de préparation officinales sont respectées.

Il s'informe sur ce qui existe en matière :

- d'information du personnel de la formation sanitaire
- de documentation
- de pharmacovigilance

VIII – INSPECTIONS DES ARMOIRES OU INFIRMERIES DESERVICE

L'inspecteur s'assurera que le ou les pharmaciens, ou à défaut, un technicien en sciences pharmaceutiques inspectent régulièrement les armoires ou infirmeries des services. Il incitera ces derniers à rédiger à chaque visite, un petit compte-rendu daté avec les principales remarques. Un exemplaire de ce compte-rendu sera laissé dans le service, un autre archivé à la pharmacie. L'inspecteur vérifie également la qualité des médicaments sur le chariot de soins. Il inspectera lui-même quelques services choisis au hasard. Les points suivants sont à contrôler :

- Sécurité du stockage des médicaments : doivent être dans un local ou une armoire fermant à clef ;
- quantité en stock : vérifier qu'il n'y a pas sur-stockage ;
- modalité de classement et d'étiquetage des produits ;
- surveillance des dates de péremption ;
- en cas de détention de stupéfiants : sécurité du stockage – justificatif des entrées et des sorties ;
- absence de détention de médicaments thermolabiles à température ambiante ;
- modalité de rangement et de détention du matériel médico-chirurgical ;
- absence de détention dans les magasins de stockage ou les points de dispensation de produits inflammables (alcool – éther) en quantités excessives ;
- étiquetage des flacons de produits reconditionnés (antiseptique-dakin…) ;
- au cas où le malade ne va pas retirer ses produits lui-même : organisation de la distribution dans le service ;
- conditions de prescriptions (ordonnances – cahiers – documents divers – compétence du prescripteur).

IX – PREPARATIONS

Les matières premières destinées à la réalisation des préparations doivent être stockées au préparatoire, de préférence dans une armoire fermée à clef, au moins pour celles contenant des substances vénéneuses. Exceptionnellement, certaines doivent être conservées au réfrigérateur (ex. acide rétinoïque).

L'inspecteur s'assure de l'existence d'un registre d'entrée des matières premières comportant notamment :

- leur date d'entrée, le nom du fournisseur, le numéro de lot ;
- leur bon état de conservation, et leurs dates de péremption éventuelles,
- la lisibilité de leur étiquette.

Certains établissements importants sont appelés à réaliser des préparations en petites séries (sirops – pommades…)
Dans cette hypothèse, l'inspecteur vérifie l'existence d'un cahier ou de fiches de préparations, destinés à la traçabilité et comportant les renseignements suivants : date de la préparation – quantité et numéro de lots des matières premières mises en œuvre – nombre d'unités obtenues en fin de préparation – rendement (un rendement anormal témoigne de défauts au niveau de la pesée ou de la préparation elle-même) – identification et paraphe de la personne ayant procédé à la fabrication.
Certains hôpitaux assurent également la préparation de leurs solutés massifs.
Dans ce cas l'inspecteur s'assure notamment du bon fonctionnement des autoclaves et de la réalisation satisfaisante de la stérilisation
Il examine également le dispositif de préparation de l'eau pour préparation injectable à partir de l'eau du réseau (filtration – déminéralisation – micro-filtration – distillation ou osmose inverse…).
L'inspecteur peut également se reporter utilement aux conditions particulières de préparation de ce type de produit décrites dans le chapitre établissement de fabrication.

X – STRUCTURES DE DIALOGUE

L'inspecteur s'assure que le comité de gestion de la formation sanitaire existe.
Il s'informe de la fréquence de leurs réunions et surtout du nombre de réunions tenues depuis 6 mois.
Il demande à voir les comptes rendus de ces réunions.
Il s'assure du suivi des recommandations de ces réunions.
Il évalue l'implication du Comité de Gestion dans la gestion de la pharmacie.

XI – FIN DE LA MISSION

A la fin de la mission, il résume avec le responsable les points noirs en présence du supérieur hiérarchique.

CAS SPECIFIQUE DES PHARMACIES DES CENTRES DE SANTE

En dehors de l'inspection proprement dite, il sera très instructif de dialoguer avec le responsable du centre et le personnel chargé de la gestion et de la dispensation des médicaments pour recueillir leurs éventuelles remarques liées aux difficultés rencontrées : délais de livraison des médicaments non respectés – médicaments livrés en quantité insuffisante – produits livrés proches de la péremption – disparition de médicaments entre le fournisseur et le centre de santé. Cela permettra de réagir auprès du fournisseur.

IV- LOCAUX ET STOCKAGE DES PRODUITS

Vérifier que les produits détenus sont tous homologués.

Vérifier que les médicaments et autres articles sont stockés à l'abri de la lumière, et dans des conditions de température et d'humidité acceptables. Dans certains cas, il conviendra de conseiller, si les moyens financiers le permettent, l'utilisation de ventilateurs.

S'assurer que les médicaments sont stockés dans des locaux ou armoires fermant à clef, en dehors des heures d'ouverture et présentant des conditions de sécurité suffisantes contre le vol (porte métallique – verrous – cadenas…).

Interdire la détention des médicaments dans des lieux accessibles au public pendant les heures de consultations, notamment dans les couloirs.

Conseiller la détention de produits sensibles (psychotropes…) dans des armoires fermées à clef y compris pendant les heures de fonctionnement.

S'assurer que les liquides inflammables ne sont pas stockés en quantité excessive ; déconseiller leur détention dans des récipients en verre (préférer les conditionnements en plastique).

Vérifier que les réfrigérateurs sont dégivrés régulièrement et que les portes sont bien étanches. S'informer des dispositions prises en cas de coupure ou en l'absence d'électricité.

Conseiller un classement par ordre alphabétique intégral ou par forme pharmaceutique. On pourra admettre et même parfois encourager, pour des raisons pratiques qu'il y ait un ou plusieurs stocks dans le dispensaire suivant le droit de prescription des différentes catégories de personnel (médecin – sage-femme – infirmier…) et le nombre des commis.

Vérifier que le petit matériel (stérile ou non) est détenu dans des conditions de température ou d'humidité n'altérant pas les emballages, qu'il est préservé de la lumière et de l'empoussièrement.
S'assurer que leurs modalités de stockage préservent l'intégrité des conditionnements

(interdire de les plier ; de les relier par des bracelets élastiques…).

S'assurer que le rangement des produits est rationnel et respecte le principe de FEFO (first expired first out).

V- PRESCRIPTION ET DISPENSATION DES PRODUITS

En dehors des médecins, les différents auxiliaires médicaux (infirmiers, sages-femmes…) ne devraient avoir accès qu'à un pouvoir de prescription restreint à une liste limitative, en fonction de leur compétence. L'inspecteur devra s'efforcer de dénoncer les abus ou les incohérences qu'il serait amené à constater (double d'ordonnances).

En toute logique, les prescriptions devraient être reportées sur un **carnet de santé individuel du malade**, lorsqu'il existe, afin d'assurer une traçabilité et un historique des traitements, et sur un **cahier ou registre interne** à la formation sanitaire.

La plupart des médicaments tenus dans les dispensaires sont déconditionnés de leur emballage initial pour être détaillés aux patients. L'inspecteur devra s'assurer :

- que le plan de travail où s'effectue cette opération est propre, régulièrement entretenu et de taille suffisante pour prévenir les risques de confusion,
- que les médicaments sont préparés l'un après l'autre, les unités en surplus étant rangées dans leur conditionnement initial avant la préparation du médicament suivant,
- que les conditionnements pour les patients (généralement des « sachets ») sont rangés dans un endroit suffisamment propre et sec ;
- que les médicaments destinés à plusieurs membres de la même famille ne sont pas remis dans le même emballage, l'idéal étant de remettre un emballage par malade et par catégorie de médicaments ;
- que sur les conditionnements remis aux patients sont retranscrits : le nom et le prénom du malade – la désignation du médicament – la posologie – le mode d'emploi – la date de péremption – le numéro de lot.

En raison de l'illettrisme d'une grande partie de la population, il est souhaitable de retranscrire ces indications sous forme de pictogrammes. Cela est particulièrement important au niveau de l'identification de la personne destinataire des produits afin que des médicaments « adultes » ne soient pas remis à des enfants ou à des nourrissons.

L'inspecteur devra également s'assurer que l'organisation de la délivrance est telle que les produits se périmant le plus vite soient délivrés en premier : principe du first expired – first out.

L'inspecteur devra s'assurer de la diffusion dans le dispensaire du guide national de diagnostic et de traitement, du formulaire national des médicaments essentiels, de la liste nationale des médicaments essentiels pour le niveau de centre de santé et de leur utilisation effective.

VI- GESTION DES PRODUITS

L'inspecteur s'assure qu'une procédure de réception des produits, existe : contrôles qualitatif et quantitatif – contrôle de l'aspect extérieur des conditionnements – état de « fraîcheur » des vaccins et autres produits thermolabiles à leur arrivée.

L'inspecteur vérifie qu'il existe une liste des médicaments à détenir au sein du dispensaire et que les quantités détenues ne sont ni trop excessives, ni trop restreintes (maîtrise des notions de stock minimum, de sécurité, maximum, des quantités à commander Qàc).

Il convient également de contrôler l'absence de produits périmés : préconiser la tenue d'un cahier faisant apparaître mensuellement les dates de péremption des produits en stock.

Demander au responsable du dispensaire de saisir le CAPP pour les produits qui sont proches de la péremption (ex : date de péremption moins de trois mois), afin qu'ils puissent être utilisés dans une autre structure.

Il est à recommander la tenue d'un inventaire des produits en temps réel, que le responsable exerce sur les produits les plus sensibles, une surveillance discrète pour prévenir les détournements, éviter les ruptures de stock et assurer une bonne gestion ; lui demander comment il fait pour les produits très chers (à part, sous clef).

A la fin de l'inspection, relever oralement les points sombres ou négatifs en présence du responsable.

CHAPITRE V : ETABLISSEMENTS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS

L'inspection a pour objectif ici, de s'assurer que l'établissement possède un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, Ce système inclut le concept de Bonnes Pratiques de Fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité et implique une participation active des responsables et du personnel des divers services. Une documentation complète doit être disponible et le système doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant.
Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage.

I – DIFFERENTS TYPES D'INSPECTION DES ETABLISSEMENTS DE FABRICATION

La planification et l'organisation d'une inspection, la méthode de travail suivie lors de celle-ci et la présentation du compte-rendu doivent toujours être déterminées par l'objectif poursuivi. En effet, la nature des inspections varie selon cet objectif :

I-1- Inspection normale

Il s'agit d'une vérification complète de toutes les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) applicables et des dispositions prévues dans l'autorisation de fabrication. Une telle inspection peut être indiquée lorsque le fabricant :

- commence des activités ;
- demande le renouvellement d'une autorisation de fabrication ;
- lance de nouveaux produits, apporte des modifications importantes aux méthodes ou aux procédures de fabrication, introduit des changements dans le personnel occupant des postes clés, les locaux, le matériel, etc. ;
- n'a pas toujours respecté les BPF dans le passé ;
- n'a pas été inspecté au cours des trois à cinq dernières années.

I-2- Inspection sommaire

Un fabricant remplit les conditions requises pour une inspection sommaire lorsque les inspections normales précédentes ont montré de façon constante qu'il se conformait aux BPF. Une inspection sommaire s'attache à vérifier quelques aspects des BPF choisis comme indicateurs des performances d'ensemble du fabricant et à rechercher les changements significatifs qui auraient pu être introduits depuis la dernière inspection. Les informations obtenues donnent une indication de l'attitude globale de l'entreprise à l'égard des BPF. Des résultats insatisfaisants observés lors d'une inspection sommaire devraient motiver une inspection plus complète.

I-3- Inspection de contrôle (Réinspection ou réévaluation)

Des visites de contrôle sont effectuées pour vérifier les résultats des mesures correctives. Normalement, elles ont lieu de six semaines à six mois après l'inspection initiale, selon la nature des anomalies observées et des travaux à entreprendre. Elles ne portent que sur les dispositions des BPF qui n'étaient pas observées ou qui n'étaient pas correctement appliquées.

I-4- Inspection spéciale

Des visites spéciales peuvent être nécessaires pour effectuer des vérifications ponctuelles à la suite de réclamations ou du rappel d'un produit soupçonné de présenter un défaut de qualité. Des rapports faisant état de réactions indésirables à un médicament peuvent aussi révéler l'existence d'un problème. Ces inspections peuvent porter sur un produit, un groupe de produits apparentés ou certaines opérations comme le mélange, la stérilisation ou l'étiquetage.
Une visite spéciale peut aussi avoir pour objectif d'établir les conditions de fabrication d'un produit particulier avant d'autoriser sa mise sur le marché ou d'émettre un certificat d'exportation.
Enfin, une telle visite peut servir à recueillir des informations précises sur une opération donnée et à conseiller le fabricant en matière de réglementation. En règle générale, compte tenu de la nature de ces différents types d'inspection, il est préférable que les visites soient effectuées dans la mesure du possible par une équipe constituée de deux inspecteurs.

II - RESUME DE LA CONDUITE DE L'INSPECTION :

Avant d'aller dans l'établissement, l'inspecteur va:

- Consulter le dossier de l'établissement archivé à l'inspection, y relever les observations faites au cours des précédentes inspections, noter les informations essentielles figurant dans le document « état des lieux » de l'établissement ;
- informer à l'avance les responsables de l'établissement sauf urgence ou accident de l'inspection afin que, les personnes concernées soient disponibles, les documents nécessaires aient été préparés et que les médicaments soient en cours de fabrication ;
- examiner les plans de l'usine, les dossiers des produits (demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché AMM, …) ;
- étudier les circuits au sein de l'établissement : circuit du personnel, circuit du matériel, circuit des Matières Premières (MP), des Produits Intermédiaires (PI), vrac et Produit Fini (PF).

A son arrivée, l'inspecteur doit avoir une discussion d'ouverture avec les principaux responsables de l'établissement (responsable de la fabrication et responsable du contrôle-qualité), au cours de laquelle il va demander, en dehors des renseignements administratifs :

- la liste des formes pharmaceutiques et des médicaments fabriqués,
- s'il existe des médicaments à risque,
- le plan de l'usine,
- le manuel des procédures,
- le système d'assurance de la qualité,
- l'existence ou non de sous-traitance.

L'inspecteur fait ensuite une visite rapide de l'usine, retourne le cas échéant au bureau pour poser des questions explicatives. Il fera alors l'inspection proprement dite en commençant par les matières premières (MP) et en faisant le circuit des produits.

A la phase terminale de synthèse, après s'être isolé un moment afin de relire ses notes, l'inspecteur exposera ses constatations et conclusions aux différents intervenants. Celles-ci seront ensuite confirmées par écrit. Au cours de cette visite, tous les points des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) seront examinés. Il s'agira des processus détaillés ci-après.

II-1- Gestion de la qualité :

L'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité (SAQ) qui inclut le concept des BPF, dont le contrôle de la qualité, et implique une participation active du personnel et une documentation complète. L'inspecteur s'informera et vérifiera les informations qui lui sont données par exemple :

- comment est assurée la qualité (locaux, produits, personnel, matériel …) ;
- comment sont choisies les matières premières ;
- l'existence d'un relevé des spécifications des matières premières ;
- l'existence du responsable de la libération des lots ;
- comment et où sont conservés les dossiers de lots ;
- comment et où sont conservées les matières premières (MP), PI, PF ;
- l'existence d'un manuel de qualité, des résultats d'audit et d'auto-inspection ;
- toutes les déviations qu'il y a eu dans les résultats de contrôle de MP et des produits finis (PF) devront être montrées (il n'est pas possible de travailler sans déviations ; cependant celles-ci doivent rester dans les fourchettes acceptables).

II-2- Personnel :

Il faut un personnel qualifié et formé de façon appropriée. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. La formation initiale et continue du personnel doit être assurée y compris les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée. L'inspecteur doit demander à voir l'organigramme où doivent être précisés, non seulement les noms, mais aussi la qualification, les fonctions, les liens opérationnels et hiérarchiques entre les différents intervenants d'un même service et entre les différents services. Le principe des trois postes clés doit être respecté. Il s'agit :

- du pharmacien responsable,

- du chef du département du contrôle de la qualité,
- du chef du département de la production.

Les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité étant indépendants l'un de l'autre et les responsables des 3 postes clés devant être présents lorsque l'usine fonctionne. L'inspecteur doit demander :

- les fiches de fonction pour les postes à responsabilités, décrivant les tâches spécifiques et les responsabilités des personnes concernées ;
- les missions du pharmacien responsable (il doit être totalement indépendant sur le plan technique des cadres administratifs et financiers) ;
- les missions du chef de la production ;
- la qualification du responsable du contrôle de qualité qui dans certains pays, n'est pas forcément pharmacien.

L'inspecteur doit :

- demander comment est menée la production et s'assurer que le personnel est en nombre suffisant ;
- s'informer de la qualification du personnel, de l'existence d'un programme de formation continue et comment est évaluée l'efficacité de la formation continue ;
- demander si le personnel nouveau a des taches adaptées ;
- s'assurer qu'il existe un guide pour visiteurs ;
- s'assurer qu'il existe un programme général sur l'hygiène, la santé et la sécurité du personnel ,que leur tenue de travail est adaptée et renouvelée en fonction du type d'activités menées ,que des sanitaires et des zones sociales réservées aux pauses et repas sont mises à leur disposition ;
- s'informer des mesures prises en cas de maladie ;
- demander s'il existe des risques de contamination et quelles sont les mesures prises ;
- voir si l'établissement fait de la sous-traitance.

II-3- Locaux et matériel :

Les locaux et le matériel doivent être adaptés à l'activité. Les principales zones sont les zones de production, les zones de stockage, les zones de contrôle de la qualité et les zones annexes.

L'inspecteur doit :

- suivre tout le circuit de la fabrication depuis la réception, le stockage des matières premières (MP) jusqu'à la production. Les locaux doivent être de préférence, disposés de façon continue selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise. Leur agencement doit permettre d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'erreur ou d'omission.

- voir comment sont stockées les MP, les produits en quarantaine, les produits finis (PF), les produits retournés appelés, refusés, contrôlés ou non. Les MP ne doivent jamais perdre l'étiquette et le N° de lot du fournisseur. Les contenants de ces MP doivent toujours être numérotés à leur arrivée. Les produits particulièrement actifs (qui agissent à très faible quantité sur l'organisme) doivent être stockés dans des zones particulières. L'établissement doit disposer d'un échantillothèque. L'inspecteur doit demander combien d'échantillons sont gardés par lot et pendant quelle période et s'assurer que ces quantités permettent de réaliser au moins une analyse complète
- s'assurer que l'intégrité des MP et des articles de conditionnement (ADC) est respectée de leur point de stockage à la fabrication (protection contre les intempéries) ;
- visiter les toilettes, les vestiaires, le réfectoire, l'animalerie;
- vérifier l'absence d'aliments, boissons, tabac dans les zones de production et de stockage ;
- demander que le matériel qu'il a touché au cours de l'inspection soit relavé (éviter de toucher) ;
- vérifier que le statut « nettoyé » ou « non nettoyé » soit porté sur le matériel ;
- s'assurer que le matériel important est validé, contrôlé, étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées (exemple du matériel de pesée).

Il vérifie :

- l'environnement de l'usine (absence de risques de contamination des produits) ;
- les mesures prises pour empêcher le rejet de résidus toxiques, polluant ou dangereux dans l'environnement extérieur ;
- la qualité générale de la construction ;
- l'adaptation des locaux aux formes pharmaceutiques fabriquées ;
- la propreté ;
- les conditions d'éclairage – de température – d'humidité et de ventilation ;
- les mesures prises à l'encontre des insectes et autres nuisibles (rongeurs) ;
- la protection contre le vol et les effractions en dehors des heures de fonctionnement ;
- les mesures prises pour empêcher l'accès des personnes étrangères aux zones de travail pendant les heures d'ouverture (tels que les inspecteurs) ;
- la cohérence des circuits du personnel, du matériel et des produits à leurs différents stades de fabrication ;
- l'existence de locaux séparés et adaptés au stockage des matières premières à risques (liquides inflammables par exemple).

L'inspecteur vérifie également pour les différentes zones les points suivants :

Zones de production

- disposition des locaux suivant un ordre logique des opérations de fabrication et des niveaux de propreté requis ;
- absence de fabrication de produits non médicamenteux ;
- absence de fabrication simultanée de produits différents dans les mêmes zones ;
- adaptation des zones aux formes pharmaceutiques fabriquées ;
- existence de dispositifs de traitement de l'air et radians de pression entre les zones de propretés différentes cohérentes au cas où les formes pharmaceutiques fabriquées nécessitent de telles installations ;
- surfaces intérieures lisses de nature à ne pas libérer de particules ou favoriser des croissances bactériennes ou la rétention de poussières ;
- facilité de nettoyage des revêtements (murs – sols – plafonds) des canalisations et des dispositifs d'éclairage ;
- salle de pesée séparée soit munie de dispositifs de dépoussiérage, soit nettoyée après chaque opération de pesées concernant un même produit, avec entrées et sorties ;
- zones de conditionnement conçues de manière à éviter les erreurs ou confusions ;
- en cas de fabrication de produits risquant d'induire des contaminations croisées lourdes de conséquences, exiger la fabrication dans des locaux séparés réservés à cet effet (pénicilline – préparations biologiques – hormones – médicaments anti-cancéreux).

Zone de stockage (Matières premières – produits finis)

- taille suffisante et adaptée au système de quarantaine retenu,
- propreté et entretien,
- conditions de température et d'humidité – Protection des produits contre les intempéries,
- existence d'une zone séparée pour les prélèvements (matières premières), celle-ci devant être protégée pour les produits à risque ou les matières premières destinées à la fabrication de médicaments injectables,
- existence d'une zone séparée et fermée pour les produits refusés, rappelés, retournés ou périmés.

Zone de contrôle de qualité

- zone séparée des zones de production,
- zone de stockage et de rangement prévue pour les échantillons en attente d'analyse,
- locaux distincts pour les appareils sensibles ou fragiles,
- locaux séparés pour la bactériologie (s'il y a lieu),

Zones annexes

- zones de repos et de restauration séparées des locaux techniques,
- vestiaires et sanitaires de taille adaptée, correctement situés, équipés et entretenus,
- ateliers d'entretien et de maintenance séparés des zones de production,
- le cas échéant, s'il y a lieu, animalerie séparée des autres locaux,
- existence d'une échantillothèque présentant des conditions de température et d'humidité correctes.

Matériel

- taille adaptée à la taille des lots de fabrication,
- matériel permettant un nettoyage aisé et efficace,
- matériel compatible avec les produits fabriqués et ne libérant pas d'impuretés,
- réétalonnage régulier des instruments de mesure (balance –automates…),
- existence d'un plan de maintenance du matériel,
- désinfection régulière des canalisations.

II-4- Documentation :

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité (SAQ).L'inspecteur doit s'assurer que les documents relatifs à un lot sont conservés au moins un an après la date de péremption (DP) du lot et au moins 5 ans après la date de libération du lot et que la documentation est validée périodiquement. Le fabricant doit notamment disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication permettant d'assurer une traçabilité parfaite de chaque lot.
La documentation écrite existant dans l'entreprise doit notamment comporter les éléments suivants :

- Des **spécifications écrites pour les matières premières**, les produits finis et le cas échéant, si nécessaire les **produits intermédiaires** :
    - Matières premières : nom utilisé dans l'établissement – numéro de code interne – références éventuelles à une pharmacopée – nom des fournisseurs agréés – instructions pour l'échantillonnage – limites d'acceptation qualitatives et quantitatives – conditions particulières de stockage éventuelles, durée maximum de stockage avant re-contrôle ;
    - Produits finis : nom utilisé dans l'établissement – formule détaillée – instructions d'échantillonnage – limites d'acceptation qualitatives et quantitatives – conditions particulières de stockage éventuelles – durée de validité.

- Des documents de **réception des matières premières** (pour chaque réception de matières premières) : enregistrer : le nom du produit – la date de réception – le nom du fournisseur – le numéro de lot du fabricant – la quantité totale et le nombre de récipients reçus – le numéro de lot attribué au sein de l'établissement – Les modalités de nettoyage des contenants à leur entrée dans l'usine.

- **Des instructions de fabrication** devant comprendre (pour chaque produit) : la formule détaillée du produit – la taille de lot – le rendement attendu – les lieux de fabrication – l'appareillage utilisé – les contrôles en cours de fabrication à effectuer – les instructions détaillées pour chaque étape de fabrication.
- **Des instructions de conditionnement** devant comporter (pour chaque produit) : la liste et les quantités d'articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot – des modèles des articles de conditionnement utilisés – les précautions à observer avant mise en route du conditionnement (vide de chaîne – absence d'éléments étrangers) – la description des opérations à effectuer – les contrôles à effectuer en cours de conditionnement.
- **Des instructions de contrôle de qualité** – selon la nature des produits à contrôler : Pharmacopée ou référentiel à appliquer – Modes opératoires – Matériel et réactifs à utiliser – Modalités de transcription, de validation et d'archivage de résultats.
- **Des instructions relatives au dossier de fabrication de lot** qui doit comprendre pour chaque lot fabriqué : le nom du produit – les dates et heures de début et de fin de chaque étape intermédiaire de la fabrication – les initiales des opérateurs ayant effectué ces opérations- le numéro de lot et d'analyse des matières premières utilisées – les quantités de matières premières réellement pesées – les quantités de produits finis obtenues – les notes éventuelles sur les problèmes particuliers signalés en cours de fabrication.
- **Des instructions relatives aux dossiers de conditionnement de lot** qui doivent comporter pour chaque lot : les dates et heures des opérations de conditionnement – l'identité du responsable – la mention des opérations de vides de chaîne préalablement au conditionnement – le nombre d'unités de conditionnement obtenues – les échantillons des articles de conditionnement utilisés à archiver au dossier – les notes éventuelles sur les problèmes particuliers rencontrés en cours d'opération.
- **Des procédures :** Chaque procédure doit faire l'objet d'un « pavé » de présentation, précisant notamment : son intitulé – son numéro et sa date d'édition (chaque modification fait l'objet d'un numéro et d'une date différente) – les noms et la signature de son rédacteur – les noms et la signature de la personne l'ayant validée (obligatoirement différente du rédacteur) – le nombre d'exemplaires émis – le nom des personnes ou services destinataires.

Les documents ne doivent ni être raturés ni être surchargés.

Au minimum, doivent être rédigées et appliquées les procédures suivantes :

- Echantillonnage (matières premières – produits finis – produits intermédiaires si il y a lieu), ces procédures pouvant varier d'une matière première à l'autre, d'un produit fini à l'autre.
- Entretien, nettoyage, désinfection des locaux
- Entretien, nettoyage, désinfection du matériel
- Quarantaine des matières premières, des produits semi-finis et des produits finis

- Habillage et hygiène du personnel
- Surveillance de l'environnement
- Tenue de l'échantillothèque
- Lutte contre les insectes, les parasites, les rongeurs
- Traitement des réclamations
- Procédure de rappel de lots défectueux.

- **Des documents d'entretien et de maintenance des principaux équipements :** validations, étalonnages, entretiens, réparations… effectués pour chacun des équipements concernés – identification des personnes ayant effectué ces opérations.

II-5- La production :

La production commence depuis l'achat des MP et des ADC et intègre toutes les étapes jusqu'à la libération des lots. L'inspecteur doit s'assurer qu'elle est menée :

- Par des personnes compétentes.
- Selon des procédures et instructions bien définies.
- En respect des BPF (bien les connaître).
- En effectuant tous les contrôles recommandés pendant les différentes étapes et en analysant tout écart significatif, lequel doit être relevé.
- En évitant les contaminations croisées et les substitutions :
  - production dans des zones séparées pour certains produits tels la pénicilline, les vaccins vivants,
  - production par campagne,
  - installation de SAS et de systèmes d'extraction d'air,
  - port de vêtements protecteurs,
  - utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue,
  - utilisation de systèmes clos de fabrication,
  - vérification de l'absence de résidus et usage d'étiquettes « nettoyé » ou « non nettoyé ».

L'inspecteur vérifiera que :

- Les produits réceptionnés et les PF sont mis en quarantaine avant leur libération (étiquettes).
- Les produits sont stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée permettant une séparation des lots et une rotation des stocks.
- Les rendements sont contrôlés et les bilans comparatifs effectués.
- La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter les produits est effective.
- A tout moment de la production, tous les produits, récipients, matériel important et même les locaux sont étiquetés correctement (Nom, N° de lot, statut du produit, I, Vrac, PF.

- Les écarts font l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente et que le département de contrôle de qualité est impliqué.
- L'accès aux zones de fabrication est limité au personnel autorisé.
- Les MP sont achetées auprès de fournisseurs agréés, qu'elles sont contrôlées, étiquetées et stockées selon les normes.
- Chaque lot de MP est contrôlé.
- Les MP ne sont délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite (double signature exigée pour les pesées ou mesures).
- La nature de chaque MP, son poids, son volume sont vérifiés indépendamment et la vérification est notée.
- Avant de commencer toute opération de fabrication, ils s'assurent de la propreté de la zone de travail et du matériel.
- Les processus essentiels sont validés.
- Les ADC sont achetés avec la même rigueur que les MP.
- Les ADC sont stockés dans des zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé.
- Les étiquettes volantes et les autres ADC imprimés sont stockés et transportés dans des boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution.
- Les ADC primaires ou imprimés périmés ou hors d'usage sont détruits et leur destruction enregistrée.
- Il existe une procédure appropriée pour le « vide de ligne » qui est appliquée avant le début de toute opération de conditionnement : on s'assure que la zone de travail, le poste de conditionnement (table si le conditionnement est manuel – chaîne si le conditionnement est automatisé) sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment pour un produit ou un lot différent.
- Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner sont indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement.
- La quantité, l'identité et la conformité de tous les produits et ADC sont contrôlés avant leur fourniture à l'atelier de conditionnement.
- Le déroulement correct de l'impression du numéro de code, de la DP,…est contrôlé et le contrôle noté.
- Les données imprimées ou marquées sur les ADC sont nettes et indélébiles.
- Les produits refusés en portent clairement l'indication et sont stockés séparément.
- Vérifier le remplissage correct du dossier de conditionnement par les opérateurs successifs
- S'assurer que les conditionnements mis de côté (boîtages abîmés – mentions imprimées illisibles…) font l'objet d'une procédure d'élimination interdisant leur réintroduction dans le circuit normal.

POINTS PARTICULIERS A EXAMINER AU NIVEAU DE LA PRODUCTION

1- La procédure de quarantaine des matières premières et des produits finis

Le système de quarantaine (que ce soit pour les matières premières, les produits finis et éventuellement les produits semi-finis) est un système conçu pour empêcher la libération

au sein de l'usine (pour les matières premières et semi-finis) et dans le circuit commercial (pour les produits finis) de tout produit non contrôlé et non accepté par le « Pharmacien Responsable » ou la personne qu'il a déléguée à cet effet.

Trois systèmes de quarantaine peuvent être rencontrés :

- la quarantaine dite « géographique » : les produits en attente de libération sont stockés dans une zone déterminée du magasin, nettement individualisée et de préférence fermée à clef.
- Lorsque les produits sont acceptés et donc utilisables, ils sont transférés dans une zone géographique distincte et munis d'une étiquette adéquate.
- la quarantaine dite « administrative » : ce type de quarantaine est basée sur un système d'étiquetage. Pour plus de sécurité, chaque contenant (carton – fût…) doit être étiqueté. Les produits non libérés sont revêtus par exemple (et par convention à l'intérieur de l'usine) d'une étiquette soit de couleur rouge, soit portant la mention « ne pas utiliser – contrôle en cours ». Lorsque le produit est accepté, on recouvre cette étiquette d'une étiquette verte signifiant que le produit est libéré ;
- la quarantaine informatique (assez peu courante car plus sophistiquée) : le magasin est divisé en emplacements. Chaque emplacement est géré informatiquement. Le système informatique indique à l'opérateur le statut du produit, c'est-à-dire si un produit se trouvant à un emplacement donné est libéré ou non. Ce système nécessite l'identification préalable de chaque emplacement par un code géographique.

Les produits refusés doivent être entreposés dans une zone séparée et fermée à clef.

2- **Le nettoyage et la décontamination des contenants** avant introduction en zone de stockage puis en zone de production.

3- **L'étiquetage correct et lisible de tous les contenants** introduits en fabrication (nom du produit – numéro de lot interne à l'usine – date de péremption ou de contrôles éventuels).

4- **La pesée des matières premières une par une :** une seule matière à la fois doit être introduite dans le local de pesée. Toutes les matières premières d'un même lot doivent être pesées à la suite réunies et le local doit être nettoyé avant de passer aux pesées d'un lot ou d'un produit différent.

5- La propreté du local de pesée

L'adaptation des **balances** aux poids pesés – leur modalité d'étalonnage et de nettoyage.

6- Les précautions particulières prises pour **éviter la production et la dissémination de poussière** tout au long du processus de fabrication.

7- Le respect des instructions de fabrication et le remplissage correct du dossier de fabrication d'un lot donné par les opérateurs successifs.

Cas de la fabrication des produits stériles :

La fabrication des médicaments stériles doit se faire dans des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) où l'entrée du personnel et des matériels doit se faire par des Sas.
Ces ZAC doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié. Elles doivent être alimentées en air filtré.

Il existe deux catégories d'opération de fabrication des stériles :

- celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final,
- celles qui doivent être menées de façon aseptique.

Les ZAC sont classées selon le niveau de propreté de l'air au repos. Il existe 4 classes de ZAC (A,B,C et D).

A : zone où sont réalisées les opérations à haut risque (remplissage, bouchonnage)
B : environnement immédiat d'une ZAC de classe A
C et D : ZAC pour les étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

La classification de la qualité de l'air pour la fabrication des produits stériles est reprise dans le tableau suivant (32^{e} rapport du Comité OMS d'Experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques).

Tableau :classification de la qualité de l'air pour la fabrication des produits stériles

Classe	Nombre maximal de particules par m3		Nombre maximal de micro-organismes viables par m3	
	0,5-5µm	> 5 µm		
A	3 500	0	<1	
(Postes de travail sous flux d'air laminaire)				
B	3 500	0	5	10 (BPF)
C	350 000	2 000	100	
D	3 500 000	20 000	500	200

Il est à noter que :

- Dans les installations à flux d'air laminaire, l'air doit se déplacer à une vitesse uniforme d'environ 0,30 m/s dans le sens vertical et environ 0,45 m/s dans le sens horizontal, la vitesse exacte dépendant du type de matériel utilisé.
- Pour atteindre les classes d'air B, C et D, le nombre de renouvellements d'air doit généralement être supérieur à 20 par heure dans une pièce présentant des caractéristiques de circulation d'air favorable et munie de filtres HEPA (filtres

antiparticules à haute efficacité) appropriés, ces filtres doivent être changés à fréquence régulière.
- Les faibles valeurs de contamination particulaire ne peuvent être considérées comme fiables que lorsqu'un grand nombre d'échantillons d'air sont analysés.
- Les indications données pour le nombre maximum de particules correspondent approximativement au US Federal Standard 209 E (1992) comme suit : Class 100 (classes A et B), Class 10 000 (classes C), Class 100 000 (classe D).

Il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité à la norme au point de remplissage lorsque celui-ci est en cours, en raison de la formation de particules ou de gouttelettes provenant du produit lui-même.

Il faut une surveillance microbiologique.

Toutes les méthodes de stérilisation doivent être validées.

La stérilisation par la chaleur est la méthode de choix.

Les différents modes de stérilisation sont :
- la stérilisation par la chaleur humide ou sèche,
- la stérilisation par irradiation (pour les produits sensibles à la chaleur),
- la stérilisation à l'oxyde d'éthylène (pas très recommandée).

Les produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final peuvent être filtrés. La filtration seule n'est pas suffisante (virus, mycoplasme).

L'inspecteur devra vérifier :
- que les installations sont conçues pour atteindre le niveau de classe de qualité requise (voir chapitre suivant)
- que des vérifications sont effectuées périodiquement pour vérifier le bon fonctionnement de ces installations. Ces vérifications portent sur les comptages de particules d'une part et de micro-organismes d'autre part.

Les opérations de contrôle de particules peuvent être effectuées :

- par le laboratoire lui-même s'il est doté du matériel nécessaire (cas rare dans les pays en voie de développement le matériel étant sophistiqué et coûteux) ;
- au repos et en activité ;
- par un opérateur extérieur au repos ou en activité lors du contrôle de maintenance qui devrait en principe être au moins annuel.

Les contrôles micro-biologiques peuvent être effectués par le laboratoire selon un plan de contrôle défini à l'avance (fréquence et points de prélèvements notamment).L'inspecteur devra vérifier :
- que les résultats des contrôles sont disponibles.
- que les opérations de maintenance sont également effectuées sur les flux d'air laminaire : contrôle de la linéarité des flux et de leur vitesse (0,30 m/seconde pour

les flux verticaux et 0,45 m/seconde pour les flux horizontaux). Ce contrôle devrait également être au moins annuel.

QUALITES D'AIR REQUISES SELON LES TYPES DE FABRICATION

Produits stérilisés dans le récipient final :

- *Préparation des solutions (ou de crèmes – suspensions émulsion…) : classe C ou D dans le cas où la préparation se fait dans un système entièrement clos.*
- *Remplissage : sous flux d'air laminaire dans un local de classe C ou classe A si risques inhabituels.*

Produits non stérilisés dans le récipient final (ex : Insuline – certains vaccins…)

- *Manipulation des matières premières – préparation des solutions – préparation des pommades et émulsions : classe C si la préparation subit une filtration stérilisante ;* dans le cas contraire à un poste de travail de classe A dans un local de classe B.
- Remplissage : A un poste de travail de classe A dans un local de classe B également.

PERSONNEL

L'Inspecteur s'assurera que le nombre de personnes présentes dans les zones à atmosphère contrôlée est réduit au minimum et qu'une procédure est prévue pour « écarter » temporairement le personnel atteint d'affections médicales susceptibles de contaminer les produits.Il vérifie que les tenues portées par le personnel de fabrication sont adaptées : pas de bijoux, montre, maquillage.

- Classe D : couverture des cheveux et éventuellement de la barbe – vêtement protecteur ordinaire – chaussures spécifiques ou couvre chaussures.
- Classe C : couverture des cheveux et éventuellement de la barbe – vêtement protecteur ordinaire – chaussures spécifiques ou couvre chaussures – la veste ou la combinaison devant être serrée aux poignets et munie d'un col montant.
- Classe A/B : cagoule – masque – gants stériles – tenue ou combinaison serrée au niveau des chevilles et des poignets. Les vêtements doivent être stérilisés et changés à chaque séance de travail.

Les vêtements ne doivent libérer ni fibres, ni particules. Ils doivent être revêtus dans un vestiaire spécifique situé à l'entrée de la zone de fabrication et communiquant directement avec celle-ci.

LOCAUX

L'inspecteur doit vérifier que :

- les surfaces (sols – murs – plafonds) sont lisses, imperméables, sans fissures ou aspérités et qu'il n'y a pas de recoins difficiles à nettoyer ;
- les éventuels faux-plafonds sont étanches pour ne pas libérer de particules de l'étage supérieur ;

- l'éclairage est encastré ;
- les différentes parties d'un sas ne peuvent être ouvertes en même temps mettant ainsi en contact deux zones de propreté différente (il existe des systèmes de blocage alterné ou d'alerte visuelle) ;
- qu'il existe une surpression d'une pièce par rapport à la zone voisine.

HYGIENE

L'inspecteur doit vérifier que :

- les locaux sont nettoyés régulièrement selon une procédure déterminée par un programme établi ;
- A chaque zone de propreté correspond du matériel spécifique (seaux – éponges – serpillières…) – Vérifier que ce matériel est rangé dans un endroit approprié en dehors des périodes de lavage.

DISPOSITIFS DE TRAITEMENT DE L'EAU

- Vérifier que le dispositif de traitement d'eau est adapté et en bon état de marche pour garantir une qualité suffisante

- Vérifier que les contrôles nécessaires sont effectués à intervalles réguliers selon les normes de la Pharmacopée de référence et que ceux-ci sont correctement retranscrits.

STERILISATION PAR LA CHALEUR

Le mode de stérilisation retenu est généralement la stérilisation par la chaleur humide (autoclave) : cf. Chapitre 1.

L'inspecteur doit notamment s'assurer que :

- le cycle de stérilisation a été validé au moment de l'achat et de l'installation de l'autoclave puis revalidé périodiquement et après chaque intervention importante sur le matériel ou annuellement ;
- les sondes de températures sont en bon état de marche (il faut pour cela les tester dans un bain-marie à température déterminée) ;
- chaque cycle de stérilisation est enregistré et archivé au dossier de lot après validation écrite du responsable désigné à cet effet (une signature par exemple).

OPERATION DE MIRAGE

Les médicaments à usage parentéral doivent être soumis individuellement à des tests de mirage afin de déceler la présence éventuelle de particules indésirables au sein de

la solution ou de la suspension. L'inspecteur doit s'assurer du changement périodique des opérateurs affectés à cette opération (2 heures de suite paraissent un maximum) et que les produits impropres sont détruits en fin de contrôle.

CONTROLES

En dehors des contrôles physico-chimiques spécifiques du produit fabriqué, les contrôles effectués sont ceux d'une pharmacopée de référence pour la forme injectable.
Concernant le contrôle des pyrogènes, on évitera en pays tropicaux d'utiliser la méthode sur lapin en raison de la nature du climat. On préfèrera la méthode dite du Limulus – Test.

II-6- Le contrôle de la qualité :

L'inspecteur va s'assurer que :

- le fabricant possède un département de contrôle de la qualité avec un responsable à sa tête ;
- le personnel de ce département a accès aux zones de production et de stockage pour des prélèvements ;
- le personnel, les locaux, le matériel et les équipements de ce laboratoire sont adaptés aux tâches effectuées ;
- Les documents suivants sont disponibles pour ce département :
    - les spécifications,
    - les procédures d'échantillonnage,
    - les procédures de contrôle et les enregistrements,
    - les rapports d'analyse et les certificats,
    - les données de surveillance de l'environnement,
    - les résultats de validation des méthodes de contrôle,
    - les procédures et enregistrements concernant l'étalonnage et la maintenance du matériel.

Tout document du contrôle de qualité d'un lot est conservé pendant 1 à 5 ans.

Concernant l'échantillonnage, l'inspecteur va vérifier que :

- l'échantillonnage (prélèvement des échantillons) se fait selon des procédures écrites et approuvées précisant pour chaque MP, PI ou PF :
    - la méthode d'échantillonnage,
    - le matériel à utiliser (pour les matières premières surtout),
    - la quantité et le nombre d'échantillons à prélever,
    - l'identification des récipients contenant les échantillons,
    - les précautions à observer pour certains types de produits (produits stériles – produits dangereux…),
    - le lieu de l'échantillonnage notamment pour les produits finis (ex : en sortie d'autoclave – cours de conditionnement…).

- Les échantillons sont représentatifs du lot dont ils sont issus (étapes délicates à prendre en compte),
- les récipients contenant les échantillons sont étiquetés,
- les échantillons de référence de chaque lot de PF sont conservés 1an après sa DP,
- ces échantillons de PF sont conservés dans leur conditionnement définitif,
- les échantillons de MP (sauf solvants, gaz, eau) sont conservés aussi longtemps que les échantillons des PF fabriqués avec ces lots,
- la quantité de ces échantillons est suffisante pour permettre au moins une analyse complète. (Il est préférable qu'elle soit suffisante pour faire 3 contrôles complets).

Concernant le contrôle, il va s'assurer que :

- Les méthodes d'analyse sont validées et les méthodes de contrôle conformes à celles du dossier d'AMM
- Tous les contrôles décrits dans l'AMM sont effectués.
- Les résultats sont enregistrés et vérifiés.
- Les contrôles sont enregistrés.
- Les enregistrements mentionnent les résultats suivants :
    - nom et s'il y a lieu le dosage théorique du produit
    - numéro de lot du produit
    - résultats des analyses
    - dates de contrôles et initiales des opérateurs
    - décision écrite d'acceptation ou de refus des produits avec signature, date et nom du responsable désigné)
- Tous les contrôles réalisés en cours de fabrication se font selon des méthodes approuvées par le contrôle de qualité et font l'objet de comptes rendus.
- La qualité des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, des étalons et des milieux de culture est vérifiée.
- Les produits ou solutions de réactifs préparés pour usage prolongé portent la date de préparation et la signature de celui qui les a préparés.
- Les DP de ces réactifs sont portées sur l'étiquette, leur date de réception également.
- Les animaux sont mis en quarantaine avant leur utilisation, qu'ils reçoivent les soins suffisants de façon à convenir à l'utilisation prévue, qu'ils sont identifiés et font l'objet d'un dossier retraçant l'historique de leur utilisation.

Concernant la libération des lots, il va s'assurer :

- qu'elle est effectuée par le pharmacien responsable ou par une personne qualifiée à qui il aura confié une délégation écrite (s'assurer de l'existence de document et de la qualification de la personne chargée de cette opération) ;
- qu'elle s'effectue après examen minutieux de tous les documents relatifs au lot concerné (dossier de fabrication – dossiers de conditionnement – résultats des contrôles…).

- qu'elle est matérialisée par un acte de libération daté et signé, transmis ensuite au responsable du magasin des produits finis indiquant que le lot a été fabriqué conformément au dossier d'AMM et aux BPF.

II-7- Fabrication et analyse en sous-traitance

Toute opération de fabrication ou liée à la fabrication et à l'analyse en sous-traitance doit être convenablement précisée, convenue et contrôlée.
Certains laboratoires peuvent confier tout ou partie des opérations de fabrication et/ou d'analyses à un autre établissement. A l'inverse, ils peuvent réaliser certaines opérations pour le compte d'un autre laboratoire. Dans cette hypothèse certaines règles doivent être respectées entre le « donneur d'ordre » (celui qui fait faire) et le « sous-traitant » (celui qui fait pour le contrôle de l'autre).L'inspecteur doit, en consultant le dossier de l'établissement sous-traitant, noter les opérations pour lesquelles il a été agréé.Il doit s'assurer de l'existence d'un contrat entre le donneur d'ordre et le sous-traitant et doit vérifier les trois mots clés de la sous-traitance à savoir :

- l'audit du sous-traitant,
- les procédures,
- la définition des responsabilités dans le contrat (achat des MP et des ADC, responsabilité des prélèvements pour échantillons et des analyses, responsabilité de la libération des lots,…).

L'inspecteur doit vérifier que :

- Tous les accords pris sont conformes à l'AMM.
- **Le donneur d'ordre (DO) :**
  - a vérifié la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et qu'il travaille selon les BPF,
  - a procuré toute l'information nécessaire au sous-traitant et qu'il s'est assuré que ce dernier est conscient des difficultés, particularités et contraintes liées au travail demandé,
  - s'assure que les produits fabriqués et les articles qui lui sont livrés répondent aux spécifications et qu'ils ont été libérés soit par le pharmacien responsable ou par une personne qualifiée.

- **Le sous-traitant (STT):**
  - possède des locaux, du matériel adéquats, une bonne expérience et un personnel compétent,
  - possède une autorisation de fabricant, a été inspecté,
  - respecte les BPF,
  - ne sous-traite pas lui-même le travail qui lui est confié par le DO sans l'accord écrit de ce dernier.

- **Le contrat précise:**

- comment le responsable de la libération des lots s'assure de la conformité du lot à l'AMM,
- que les dossiers de fabrication, d'analyse et de distribution ainsi que les échantillons de référence sont conservés par le DO,
- que toutes les pièces nécessaires à l'évaluation de la qualité sont accessibles au DO,
- que le DO est autorisé à visiter les locaux du STT.

II-8 - Réclamations et rappels de médicaments :

L'inspecteur doit vérifier qu'il existe :

- Des procédures écrites pour les réclamations et les rappels.
- Un enregistrement (date, heure de signalement, origine (patient, médecin, pharmacien), nom, n° de lot du produit, anomalies ou troubles signalés) des réclamations/rappels et si les décisions et mesures prises sont enregistrées dans le dossier de lot correspondant (les demander).
- Un responsable de ces réclamations et rappels. Ce responsable peut être pour les réclamations le pharmacien responsable ou une personne qu'il a désignée. Cependant, le pharmacien responsable doit être personnellement responsable des rappels. Le personnel qui l'assiste dans cette tâche doit être indépendant des services commerciaux.

L'inspecteur va, s'il y a un lot non conforme, contrôler aussi d'autres lots (avant et après le lot incriminé) et en faire les prélèvements.

Il va vérifier :

- que le cahier des réclamations est examiné de temps en temps,
- avec quelle rapidité l'établissement réagit en cas de rappel,
- que les rappels sont entrepris rapidement et à tout moment. Cela suppose notamment que pour un lot donné, tous les destinataires des produits soient enregistrés (grossistes – hôpitaux – ONG – pharmaciens d'officine – autorités d'un pays étranger où auraient été exportés les produits…),
- en cas d'urgence grave, qu'il est prévu d'utiliser les médias (radio-télévision…),
- que les autorités locales (Ministre en charge de la Santé, les services d'inspection pharmaceutique et la direction de la pharmacie et du médicament) et des pays importateurs du produit sont informées de tout rappel,
- que les produits rappelés sont stockés séparément dans une zone sûre dans l'attente d'une décision.

II-9 - L'Auto-inspection :

Elle fait partie du SAQ et l'inspecteur doit s'assurer qu'elle :

- se fait régulièrement,
- fait l'objet de comptes rendus (les demander),
- est faite par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet,

- a fait l'objet de modifications.

Dans le cadre de la mise en œuvre du système d'Assurance de Qualité, le Pharmacien Inspecteur devra s'assurer que des auto-inspections sont réalisées (c'est-à-dire des inspections internes au laboratoire, effectuées par du personnel de l'entreprise) à intervalles réguliers. Dans le cas contraire, il devra inciter à la réalisation de celles-ci.

Ces auto-inspections doivent être réalisées.

- soit par le service d'Assurance de Qualité lorsqu'il existe au sein de l'établissement,
- soit à tour de rôle par des cadres de l'usine,
- soit par des membres du personnel, d'abord accompagnés par un cadre de l'usine dans le but de les former, puis seuls ensuite.

Dans le 1er et le 3ème cas, il est évident que les personnes procédant à l'auto-inspection ne doivent pas inspecter leur propre secteur de travail. Les auto-inspections ne concernent qu'un seul secteur de l'usine à la fois (ex : vestiaires - sanitaires - conditionnement - réception des matières premières). Elles doivent être planifiées de manière à couvrir l'ensemble de l'usine au moins une fois l'an (demander et voir ce plan).

CHAPITRE VI : Laboratoires d'analyse de biologie médicale (LABM)

I - PREPARATION A L'INSPECTION

Préalablement à la visite, le dossier devra être consulté dans le but de réclamer les pièces manquantes et de prendre connaissance des éventuelles inspections précédentes.

Le dossier de l'établissement est constitué de quatre parties :

- une partie relative au directeur du laboratoire : état civil – inscription à l'Ordre – s'il y a lieu, copie des diplômes exigés pour exercer la biologie dans les pays considérés ;
- une partie relative au laboratoire lui-même : réclamer au moment de l'ouverture ou à l'occasion d'une inspection un plan succinct des locaux ;
- une partie relative aux autorisations administratives ;
- une partie relative aux correspondances, courriers, rapports d'inspection.

L'inspection devra être inopinée, sauf motif particulier.

II - LA CONDUITE D'UNE INSPECTION DANS UN LABM :

A son arrivée, l'inspecteur va regarder la signalisation extérieure de la structure. Il va se présenter puis demander à rencontrer le responsable. Pendant la séance de travail d'ouverture, il va demander :

- la liste des analyses effectuées, transmises, faites en urgence ;
- la liste du personnel et leur qualification (organigramme, fiches de fonction) ;
- la liste du matériel ;
- la liste des réactifs utilisés, leurs fournisseurs, leurs types ;
- le fichier et le manuel des procédures ;
- le programme de travail (horaires de prélèvement, début des analyses, remise des résultats) ;
- si les analyses sont faites uniquement sur prescription médicale ou à la seule demande du patient ;
- qui signe les résultats des analyses ;
- la tarification appliquée ;
- les mesures prises en matière de contrôle de la qualité des analyses effectuées ;
- combien de temps et comment les échantillons sont gardés après analyses ;
- si les résultats des examens sont enregistrés et combien de temps ces enregistrements sont gardés ;
- comment les résultats sont remis ;

- quelles sont les dispositions de sécurité prises contre les incendies, vols, produits inflammables, produits toxiques,…
- s'il existe des contrats avec les laboratoires auxquels ils envoient ou desquels ils reçoivent des prélèvements pour analyses.

L'inspecteur doit demander à voir un exemplaire des résultats prêts à être rendus, regarder quelles sont les mentions qui y figurent, et demander qu'un exemplaire vide lui soit remis. Il doit ensuite suivre toutes les opérations menées depuis les prélèvements jusqu'à l'établissement et l'enregistrement des résultats. Pour cela :

- il observe comment sont faits les prélèvements :
    - Les mesures de sécurité pour la protection du patient et du personnel (gants, masque, matériel à usage unique,…),
    - l'identification des prélèvements (nom, prénom, nom de jeune fille pour les femmes mariées, âge, sexe du malade, la nature, l'heure, la date du prélèvement),
    - l'adéquation du matériel de prélèvement,
    - la conservation des échantillons (mode, durée,…) ;
- il s'informe de comment sont faites les transmissions internes ou à un autre laboratoire ;
- il vérifie que :
    - le personnel utilise des procédures et modes opératoires pour travailler,
    - ces procédures sont validées,
    - les réactifs utilisés sont bien conservés et testés ;
- il s'assure que les validations biologiques et analytiques sont faites ;
- Il demande à consulter les cahiers de paillasse et les registres et apprécie la manière dont sont faits les enregistrements ;
- il demande à voir les archives et s'assure du respect de la confidentialité ;
- il recherche les filières d'élimination des déchets si ces dernières existent.

II-1 – Personnel

L'Inspecteur doit :

- Vérifier la présence du directeur du laboratoire.
- S'assurer de l'existence d'un organigramme et de fiches de postes faisant état notamment des attributions précises de chaque membre du personnel et notamment des techniciens de laboratoire.
- Noter le nombre de techniciens (personnes qui manipulent et réalisent les analyses). Si la réglementation nationale exige la possession d'un diplôme, s'assurer que ces techniciens possèdent bien la compétence requise. S'ils ne peuvent les présenter au moment de la visite, demander à ce qu'on vous les envoie.
- Noter le nombre de personnes affectées :
    - au secrétariat,
    - à l'entretien (s'il y a lieu).
- Vérifier l'état de propreté des tenues du personnel.

- S'assurer que les techniciens bénéficient d'une formation continue qui peut être effectuée par le directeur du laboratoire, relative aux nouvelles techniques d'analyses.
- S'assurer que le personnel bénéficie d'une protection sanitaire (vaccination, prise en charge après exposition accidentelle, …)

II-2 – Système documentaire

La documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de qualité de tout laboratoire d'analyses de biologie médicale.

Elle doit être composée :

- Des modes opératoires de toutes les analyses effectuées, qu'elles le soient de manière manuelle ou par des méthodes automatisées ;
- D'un ensemble de procédures écrites, datées et validées concernant notamment :
    - L'hygiène et la sécurité du personnel,
    - Le nettoyage des locaux,
    - Les prélèvements,
    - L'identification des échantillons et leur traitement préalable éventuel,
    - L'appareillage (nettoyage – entretien – étalonnage – vérification),
    - Les réactifs (préparation – utilisation – péremption – conservation – étiquetage…),
    - La procédure de secours en cas de panne des équipements,
    - La validation et la transmission des résultats aux patients,
    - L'archivage des documents ;

L'inspecteur doit demander s'il existe un contrôle qualité interne ou externe (avec d'autres laboratoires).

II-3 –Locaux

L'inspecteur doit faire sur place un plan succinct des locaux, s'il ne figure pas dans le dossier et noter l'affectation des différentes pièces. Si la réglementation nationale fixe des normes/superficie (nombre de pièces – pièces affectées à des activités particulières), s'assurer que celle-ci est respectée. S'il n'existe pas de réglementation particulière, il faut demander de mettre en place au moins :

- une pièce ou un espace séparé pour le secrétariat garantissant la confidentialité au moment où les résultats sont rendus aux malades ou à son représentant.,
- une pièce ou un espace cloisonné pour effectuer les prélèvements,
- au moins deux pièces pour les activités techniques du laboratoire dont une réservée à la bactériologie et à la parasitologie ou à défaut un espace nettement séparé des autres activités. Cette pièce ou cet espace ne doit pas être en contact avec une issue en communication directe avec l'extérieur (fenêtre – porte – balcon),

- une laverie séparée, ou à défaut un point d'eau et un évier dans un espace nettement séparé des activités techniques,
- un espace destiné au stockage chronologique des archives.

L'inspecteur doit aussi :

- Vérifier que les locaux sont dans un état acceptable (absence d'humidité – de moisissures – sol correct…)
- Contrôler la propreté de ceux-ci et l'existence d'une procédure de nettoyage.

II-4 - Prélèvements

Conditions de prélèvements :

L'inspecteur vérifie l'état de propreté du local ou de l'espace où sont effectués les prélèvements. Tout local ou espace de prélèvement doit être isolé et doté :

- d'une chaise ou d'un fauteuil pour asseoir le patient pour les prélèvements sanguins,
- d'une table de consultation pour les prélèvements gynécologiques,
- d'une petite table destinée à y apposer le matériel utile aux prélèvements (tubes – aiguilles – garrots – compresse…),
- d'une poubelle avec couvercle destinée à recueillir le matériel utilisé et souillé.

Compte tenu de la prolifération de maladies transmissibles à haut risque (VIH – hépatites…), on ne doit tolérer que du matériel à usage unique. Si du matériel est stérilisé au laboratoire, vérifier que la procédure de stérilisation (température – durée de stérilisation) garantit une stérilité absolue – Vérifier le bon état de marche du stérilisateur, dont l'utilisation reste malgré tout aléatoire en cas de pannes de courant fréquentes et intermittentes. Rappeler que la chaleur sèche (poupinel) est inefficace contre les prions (maladie de CREUTZFELDT – JACOB).

Il faut s'assurer que l'on ne pratique pas dans le même local ou espace de prélèvements sur deux ou plusieurs personnes simultanément (risque d'inversion des échantillons).L'inspecteur vérifiera l'identification des prélèvements : l'idéal serait d'étiqueter les tubes avec des étiquettes auto collantes portant un code barre identifiant sexe, âge, les nom et prénoms du malade. En raison des problèmes fréquents d'homonymie, il est souhaitable de préciser le nom de jeune fille pour les femmes mariées, l'âge, le sexe du malade, la nature, l'heure, la date du prélèvement).

A défaut d'étiquettes autocollantes, on peut numéroter les tubes au stylo feutre. A chaque numéro correspondra un patient. Divers systèmes de numérotation sont possibles. Il ne faut pas d'un jour à l'autre retrouver les mêmes numéros en raison des risques de confusion. L'inspecteur peut par exemple préconiser un numéro composé du jour de l'année et du numéro du patient dans la journée (ex : 31-01-05 – 5ème patient du 31 janvier). Mais ce système de numérotation n'est valable que pour les petits laboratoires, il

oblige plusieurs écritures. L'étiquetage ou l'identification des tubes doit se faire juste avant ou au moment même du prélèvement par le préleveur et non antérieurement ou postérieurement.

II-5 - Matériel – méthodes d'analyses

Pour certains types d'analyses à risque, il est conseillé de doter le personnel d'équipement adéquat de protection (gants – masques – lunettes…). L'inspecteur devra s'assurer qu'il existe un protocole à mettre en œuvre en cas d'incident survenant en cours d'analyses susceptibles de contaminer le personnel (piqûre d'aiguille usagée – tube de sang renversé en contact avec une blessure superficielle…). Les premières mesures suivantes sont entre autres conseillées : nettoyage à l'eau savonneuse – rinçage abondant – antisepsie (alcool à 70° ou eau de javel à 12° diluée au 1/10e).Si la réglementation nationale fixe une liste de matériel minimum à détenir dans un LABM., il faut vérifier que celle-ci est respectée. Pour le petit matériel de verrerie, il faut contrôler :

- son adéquation avec les analyses effectuées (ex : ne pas utiliser des pipettes de 50 ml pour prélever des volumes de 1 ml),
- son état de propreté et les modalités de nettoyage.

En cas d'utilisation d'automates ou de matériel semi-automatique (ex : spectrophotomètre), vérifier que ceux-ci sont quotidiennement étalonnés à l'aide de réactifs de références et calibrés en cas de nécessité. Ainsi, avant chaque utilisation quotidienne, on doit tester les appareils en passant un échantillon de valeur connu (commercialisé avec les réactifs par le fournisseur) ou à défaut un échantillon provenant d'un patient venu les jours précédents et gardé au réfrigérateur. Dans ce deuxième cas, on attachera peu de valeur au résultat trouvé mais plutôt à la répétitivité des résultats trouvés d'un jour à l'autre. Toute dérive significative d'un jour à l'autre signifiera que l'appareil est en train de se dérégler et n'est donc plus fiable. Un recalibrage sera donc nécessaire. L'inspecteur pourra utilement conseiller au biologiste de reporter les résultats des opérations d'étalonnage sous une forme graphique, qui permettra de mieux mettre en évidence les dérives éventuelles. **En cas de panne** de l'un de ces appareils, vérifier que le directeur du laboratoire possède une procédure consistant :

- soit à substituer à la méthode automatisée une méthode manuelle,
- soit à transmettre l'échantillon sanguin à un laboratoire suffisamment proche pour qu'il n'y ait pas dégradation du prélèvement.

Pour les méthodes d'analyses manuelles, l'inspecteur doit vérifier que le directeur ou le(s) technicien(s) possèdent un document écrit décrivant avec précision le mode opératoire à suivre. Pour les méthodes d'analyses automatisées ou semi-automatisées, il vérifie qu'il existe, pour chaque appareil, une notice d'utilisation incluant le descriptif du mode opératoire. La détermination des groupes sanguins devrait être effectuée deux fois (par deux personnes différentes).Pour la bactériologie il faut s'assurer de la présence d'une étuve à 37° C. A l'aide d'un thermomètre, vérifier que la température indiquée par le voyant de l'étuve correspond effectivement à la température régnant dans l'enceinte.

Enfin, l'inspecteur s'assurera que les opérations de maintenance préconisées par les fabricants d'automates et décrites dans le manuel d'utilisation sont effectuées aux fréquences conseillées (quotidiennes – hebdomadaires – mensuelles – annuelles…).

II-6 - Réactifs

On trouvera généralement dans les laboratoires, deux types de réactifs : des réactifs achetés dans le commerce et des réactifs préparés sur place.

Les réactifs achetés dans le commerce peuvent être :

- soit des substances ou produits chimiques (l'inspecteur s'assurera que les étiquettes sont lisibles et que les dates de péremption éventuelles ne sont pas dépassées) ;
- soit des réactifs fournis par le fabricant correspondant à certains automates ou appareils semi-automatiques (là aussi l'inspecteur contrôlera les dates de péremption, ainsi que la compatibilité entre ces réactifs et les automates utilisés).

Les réactifs préparés sur place doivent être correctement étiquetés : nom du réactif – titre ou dosage éventuel (ex : soude 0,1 N) – date de préparation – date de péremption éventuelle. Afin d'éviter l'utilisation de réactifs périmés, l'inspecteur préconisera la tenue d'un cahier faisant apparaître mensuellement la liste des réactifs périmés.

Par ailleurs, de nombreux réactifs doivent être conservés au réfrigérateur. L'inspecteur vérifiera le respect de ces dispositions ainsi que le bon fonctionnement des réfrigérateurs utilisés.

II-7 - Résultats des analyses

Les résultats des analyses doivent être retranscrits sur les bulletins de résultats à entête du laboratoire (un bulletin par malade) à partir des cahiers de paillasse. Ces résultats doivent obligatoirement être signés par le directeur du laboratoire ou un biologiste adjoint à l'exclusion de toute autre personne. L'inspecteur vérifiera que les résultats inscrits sur le bulletin correspondent à ceux figurant sur le cahier de paillasse et qu'ils sont cohérents. Un exemplaire des résultats devra être gardé en archive au laboratoire.

II-8 - Elimination des déchets

Les déchets bactériologiques (boîtes de pétri…) doivent être inactivés soit par la chaleur (étuve ou poupinel à 120° C), soit par des méthodes chimiques (on les élimine dans un récipient contenant de l'eau de javel par exemple).Concernant les autres déchets à risques, l'inspecteur devra s'assurer qu'ils sont stockés dans des sacs en plastique ou papier suffisamment résistants et qu'ils ne sont pas entreposés sur la voie publique en

attente de ramassage ou de destruction. Il devra également demander les précautions prises pour les aiguilles et s'il existe une filière d'élimination.

II- 9 - Sérothèque

Certaines réglementations nationales imposent la tenue d'une sérothèque, notamment en ce qui concerne la sérologie virale du HIV (généralement conservation des sérums 1 an à -18° C). L'inspecteur devra alors s'assurer de l'identification des sérums, de leur durée et de leur température de conservation pendant les délais requis.

II-10 -Archives

Les archives du laboratoire doivent être stockées dans un lieu abrité des intempéries et préservant le respect de la confidentialité. Si la réglementation ne le prévoit pas explicitement, les recommandations suivantes peuvent être faites :

- Résultats nominatifs des analyses : 5 ans
- Résultats des contrôles de qualité interne (étalonnage des appareils par exemple) : 2 ans
- Documentation relative à la maintenance des instruments : 2 ans.

Annexe 1 : modèles de PV et rapports

MODELES DE PROCES VERBAL DE PRELEVEMENT

MODELE1

ENTETE des services en charge de l'Inspection Pharmaceutique

NOM de la structure ou du détenteur des produits prélevés
ADRESSE :

NOM du responsable de la structure :
PRENOM :
PROFESSION :
DOMICILE (carte d'identité) :
FONCTION de la personne ou du responsable en présence duquel le prélèvement a été effectué :

NOM, PRENOM et QUALITE de l'inspecteur dûment mandaté ayant effectué le prélèvement :
DATE, HEURE du PRELEVEMENT :
DENOMINATION EXACTE du PRODUIT et DESCRIPTION de l'échantillon :
……..
(très précise pour établir l'authenticité de l'échantillon)

NUMERO de LOT :
DATE DE PEREMPTION :
NOM DU LABORATOIRE FABRICANT :
LIEU de PRELEVEMENT :

NOMBRE D'ECHANTILLONS PRELEVES :
NUMERO D'ENREGISTREMENT du SERVICE ADMINISTRATIF :
CIRCONSTANCES DU PRELEVEMENT :

Signature de l'Inspecteur

Signature du Représentant de l'établissement ou de la personne présente

Lieu et date.

***NB** : Ce procès-verbal est rédigé séance tenante, de préférence avant le prélèvement des échantillons sauf accident./-*

MODELE 2

NUMERO D'ODRE DU PRELEVEMENT

Le, ……..

PROCES -VERBAL DE PRELEVEMENT D'ECHANTILLONS

Vu les articles…….. de la loi …….. portant exercice et organisation de la profession de la pharmacie au ……,

après avoir prévenu le parquet le …….. à ……. heures,

(s'il s'agit de prélèvement en vue de poursuite judiciaire)

en la personne de M……

près le tribunal de grande instance de ……

nous, ……., inspecteur désigné, habilité et assermenté des services en charge de l'Inspection Pharmaceutique, dûment missionnés par Monsieur le Ministre en charge de la Santé Publique, en procédant l'an ……, le ……, à ……. heures à l'inspection de l'établissement ……. ayant décliné nos noms et qualité à M. *(noms patronyme et marital, prénom, date et lieu de naissance, fonction dans l'établissement)*……

…… avons prélevé ……. échantillons, en prenant toutes précautions pour que ceux-ci soient identiques du produit dénommé ……..

……numéro de lot ……..

Ce prélèvement a été enregistré et les échantillons ont été mis sous scellées immédiatement avec étiquettes réglementaires, portant toutes les numéro d'ordre du prélèvement ainsi que le numéro de chaque échantillon.

Circonstances du prélèvement :

……. ……

……

……

……

……**Observations de l'intéressé(e) :**

……

……

……

……

……

Conformément au manuel de procédures d'inspection, nous avons offert de laisser un de ces échantillons entre les mains de l'intéressé(e) qui en a ***accepté*** □ ou ***refusé*** □ le dépôt, après avoir été averti qu'il ne devait sous aucun prétexte en modifier l'état.

En foi de quoi nous avons dressé le présent rapport que M …… après lecture faite, a ***accepté*** □ ou ***refusé*** □ de signer afin qu'il soit transmis au ***Laboratoire National de contrôle de Qualité du Médicament***…… . Une copie en est remise à l'intéressé(e).

L'intéressé(e) **L'Inspecteur de la Pharmacie**

(Signature précédée de la mention lu et approuvé)

MODELE 3 : RAPPORT DE PRELEVEMENTD'ECHANTILLONS

NUMERO D'ODRE DU PRELEVEMENT

Le, ……..

RAPPORT DE PRELEVEMENT D'ECHANTILLONS

Vu les articles…….. de la loi …… portant exercice et organisation de la profession de la pharmacie au ……,

nous, …… Inspecteur désigné, habilité et assermenté du Ministère en charge de la santé publique, dûment missionnés par Monsieur le Ministre de la Santé Publique, en procédant l'an ……., le ……., à …… heures à l'inspection de l'établissement …… ayant décliné nos noms et qualité à M…….. avons prélevé …….. échantillons, en prenant toutes précautions pour que ceux-ci soient identiques du produit dénommé ……numéro de lot ……Ce prélèvement a été enregistré et les échantillons ont été mis sous scellées immédiatement avec étiquettes réglementaires, portant toutes le numéro d'ordre du prélèvement ainsi que le numéro de chaque échantillon.

Circonstances du prélèvement :

…… ……..……

……

Observations de l'intéressé(e) :

……

……

Conformément aux manuels de procédures d'inspection, nous avons offert de laisser un de ces échantillons entre les mains de l'intéressé(e) qui a ***accepté***□ ou ***refusé***□ le dépôt, après avoir été averti qu'il ne devait sous aucun prétexte en modifier l'état.

En foi de quoi nous avons dressé le présent rapport que M …… après lecture faite, a ***accepté***□ ou ***refusé***□ de signer afin qu'il soit transmis au ***Laboratoire de Contrôle de Qualité du Médicament***…… . Une copie en est remise à l'intéressé(e).

L'intéressé(e) **L'Inspecteur de la Pharmacie**

(Signature précédée de la mention lu et approuvé)

MODELE 4 : PROCES VERBAL DE CONSTATATION

Le, ……..

PROCES - VERBAL DE CONSTATATION

Vu les articles…….. de la loi …….. portant exercice et organisation de la profession de la pharmacie au ……, après avoir prévenu le parquet le …….. à …… heures,

(s'il s'agit de constat en vue de poursuite judiciaire)

en la personne de M……

près le tribunal de grande instance de ……

nous, ……., inspecteur désigné, habilité et assermenté des services en charge de l'Inspection Pharmaceutique, en procédant l'an ……, le ……, à …… heures à l'inspection de l'établissement…….. ……

…… ayant décliné nos noms et qualité à M. *(noms patronyme et marital, prénom, date et lieu de naissance ; fonction dans l'établissement)*……

avons :……

Observations de l'intéressé(e) :

……

En foi de quoi nous avons dressé le présent procès - verbal que M ……a ***accepté*** □ ou ***refusé*** □ de signer pour être transmis à……

Une copie en est remise à l'intéressé(e).

L'intéressé(e) **L'Inspecteur de la Pharmacie**

(signature précédée de la mention lu et approuvé)

MODELE 5

PROCES -VERBAL DE CONSTATATION
Cas du contrôle de l'exercice personnel de la pharmacie

Vu les articles…….. de la loi …….. portant exercice et organisation de la profession de pharmacien au …….

nous,……

……inspecteur(s) désigné(s), habilité(s) et assermenté(s) des services en charge de l'Inspection Pharmaceutique, en procédant l'an …….. le …….. à …… heures à l'inspection de l'établissement ……

……ayant décliné nos noms et qualité à M. *(noms patronymes et marital, prénoms, date et lieu de naissance, profession, fonctions dans l'établissement, CNI)*……

…… ……

avons constaté que :

- la pharmacie …….. …. était ouverte en l'absence de son titulaire (M ou Mme …….

……)

ou de son éventuel pharmacien remplaçant ou pharmacien assistant. Ce qui constitue une infraction aux articles …… de la loi …….. portant exercice et organisation de la profession de pharmacien.

- Les médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses sont dispensés sans inscription à l'ordonnancier. Ce qui constitue une infraction aux articles …….. du (***texte ……)*** réglementant les substances vénéneuses.

- La délivrance par des personnels non habilités et sans contrôle de pharmacien de médicaments relevant de la réglementation de substances vénéneuses. Il s'agit de :

1- ……

(dénomination, forme, dosage, présentation du médicament),

principe actif ……. appartenant à la liste……

2- ……,

principe actif …… …….

appartenant à la liste ……..

Il s'agit d'une infraction aux articles …….. de ***la loi*** ……..

Cette infraction est punie ou réprimée par les articles …… de la ***même loi*** puis l'article …… du ***texte***…… réglementant les substances vénéneuses.

En foi de quoi nous avons dressé le présent procès-verbal que M ou Mme …….. …… a ***accepté*** □ ou ***refusé*** □ de signer pour être transmis à M .....

Une copie est remise à l'intéressé(e).

L'intéressé(e) **L'Inspecteur de la Pharmacie**

(signature précédée de la mention lu et approuvé)

MODELE 6 : ETIQUETTE POUR PRELEVEMENT

Articles…….. de la loi …… portant exercice et organisation de la profession de la pharmacie au ……..

Dénomination du produit :……..

……

……

Catégorie du produit : …….. .

……

Nom et adresse du propriétaire ou détenteur du produit : ……

……

……

Date de prélèvement : ……

Numéro du prélèvement : ……..

Numéro de l'échantillon :……

Signature du propriétaire ou détenteur du produit

MODELE 7 : PROCES VERBAL D'AUDITION

PROCES -VERBAL D'AUDITION
Cas du contrôle de l'exercice personnel de la pharmacie

Vu les articles…….. de la loi ……

portant exercice et organisation de la profession de pharmacien au

…….

nous,……..

inspecteur(s) désigné(s), habilité(s) et assermenté(s) des services en charge de l'Inspection Pharmaceutique, en procédant l'an …….. le ……..

à …….. heures à l'Inspection de l'établissement ……

……

Ayant décliné nos noms, qualité et l'objet de notre présence dans la structure à Mr / Mme / Mlle *(noms patronymes et marital, prénoms, date et lieu de naissance, profession, fonctions dans l'établissement, CNI)*

……..

…… :…….

Et procédant à son audition, avons relevé ce qui suit :

Question 1 : le titulaire est-il présent à son officine ?

Réponse :

_____

Question 2 : Depuis combien de temps est –il absent ?

Réponse :

_____

Question 3 : Pour quelles raisons est-il absent ?

Réponse :

_____

Question 4 : Où se trouve-t-il ?

Réponse :

_____

Question 5 : De quand date le dernier passage du titulaire à l'officine ?

Réponse :

_____

Question 6 : Qui est le principal responsable de l'officine en l'absence du titulaire ?

Réponse :_____

Question 7 : Qui assure la responsabilité pharmaceutique de la structure ?

Réponse :

_____

Question 8 : Existe-t-il un document matérialisant cette responsabilisation ?

Réponse :

_____

Question 9 : L'ordre et le Ministère en sont-ils informés ?

Réponse :

_____

Question 10 : Si pharmacien assistant, gérant ou remplaçant , depuis quelle date ?

Réponse :

_____

Question 11 : L'officine dispose-t-elle d'un ordonnancier ?

Réponse :

_____

Questions 12 : Si oui, la dispensation de médicaments contenant des substances vénéneuses fait-elle l'objet d'inscription à l'ordonnancier ?

Réponse :

_____

Autres questions :

En foi de quoi nous avons dressé le présent procès-verbal que Mr / Mme /Mlle ……

…… a ***accepté*** □ ou ***refusé*** □ de signer pour être transmis à Monsieur le

……..Une copie est remise à l'intéressé(e).

L'intéressé(e) **L'Inspecteur de la Pharmacie**

(signature précédée de la mention lu et approuvé)

MODELE 8 : PROCES VERBAL DE FERMETURE A TITRE CONSERAVTOIRE

PROCES -VERBAL DE FERMETURE A TITRE CONSERVATOIRE D'OFFICINE DE PHARMACIE

Cas du contrôle de l'exercice personnel de la pharmacie

Nous Docteurs :

-

-

Pharmaciens inspecteurs assermentés, auxiliaires de police judiciaire, agissant en exécution des instructions de la hiérarchie, contenues dans la note de service n° ……du ……. Après avoir décliné l'objet de notre visite et remis les copies des documents objets de notre mission aux principaux responsables de la ***province*** …….. que sont :

le Gouverneur □ ,

le Procureur Général □ ,

le Commandant de légion □ ,

le Délégué Provincial à la Sûreté Nationale □ ,

le Préfet □ ,

le Procureur de la République □ ,

le Commandant de compagnie □ ,

le Commissaire de Sécurité Publique □ ,

le Sous-préfet □ .

avons reçu l'appui de ……éléments des forces de l'ordre en compagnie desquels nous nous sommes transportés ce jour ……. au siège de la pharmacie …….

…….. sise à……. ……

y étant arrivés à …….. heures…… minutes, sommes reçues par ……

……après avoir procédé aux formalités d'usage : décliné nos qualités et énoncé l'objet de notre visite (contrôle de l'exercice personnel de la pharmacie et fermeture à titre conservatoire de l'officine pour violation de la réglementation en vigueur) à M ou Mme …….

responsable trouvé sur les lieux qui nous reçoit,

avons procédé aux constats suivants :

- description de l'établissement pharmacie ……

Située au quartier …….. dans la ville de …….

appartenant à M ou Mme …… pharmacien(ne) ; autorisé(e) à exercer dans le cadre de ladite pharmacie par acte n°……..

…….. du ……

- description des personnes trouvées à l'intérieur

M ou Mme ……CNI n°…… du……..qualification…….. …….

M ou Mme ……CNI n°…… du……..qualification……..

M ou Mme ……CNI n°…… du……..qualification…….. …….

M ou Mme ……CNI n°…… du……..qualification…….

avons demandé à rencontrer le ou(la) pharmacien(ne)……

M ou Mme …… nous répond qu'il (elle) est absent(e) depuis …….

Faisant sortir le personnel trouvé sur les lieux, ordonnons à M ou Mme……

…….détenteur (trice) des clés de fermer les locaux et le (la) désignons conservateur (trice) des clés jusqu'à nouvel avis, en présence des nommés :

M ou Mme …….. qualité……..

M ou Mme …….. qualité……..

M ou Mme …….. qualité……..

Et des éléments du maintien de l'Ordre :

M ou Mme ……

M ou Mme ……

M ou Mme ……

qui nous assistent, procédons à la pose des scellées sur les ouvertures pour la fermeture à titre conservatoire de ladite officine.

Notre opération commencée à ……heures……minutes s'est achevée à ……heures ……minutes …… sans incident.

Les nommés :

M ou Mme ……

M ou Mme ……

M ou Mme ……

employés, signent avec nous après lecture et

M ou Mme ……

M ou Mme ……

M ou Mme ……

refusent de signer avec nous après lecture le présent procès-verbal pour en attester l'authenticité.

Fait à ……, le …….

Signataires

Les éléments du maintien de l'ordre : **Les pharmaciens inspecteurs** :

- -
- -
- -

MODELE 9 : LETTRE DE TRANSMISSION DESRAPPORTS

Le Ministre de la Santé Publique
A
Mr - l'inspecté

Objet : inspection du (date)

J'ai l'honneur de vous transmettre ci-joint …….. d'inspection réalisé par Mr……
Le ……

Vous voudrez bien me tenir informé (sous quinzaine pour le privé), des mesures correctives que vous envisagez de mettre en œuvre.

+ et des difficultés que vous pouvez rencontrer (pour ce qui est des structures relevant du secteur public)./-

Annexe 2 : modèles de grilles

MODELE I

GRILLE D'INSPECTION DES OFFICINES DE PHARMACIE

REFERENCES **COMMENTAIRES**

I – DOSSIER ADMINISTRATIF

I.1. GENERALITES : Données relatives au(x) pharmacien(s) propriétaire(s) ou gérant :

Nom de l'officine…….
Localité …….. ……district de Santé ……..
Province ……
Adresse (BP) :…… Tél : …..... Télécopie …….
E-mail……...
Adresse du pharmacien (BP) …… Tél : ……
Références de l'autorisation de création:……..
Visite(s) technique(s) avant ouverture :
* du site ☐☐ Références……
* de conformité ☐☐ Références……
Référence de l'attestation d'ouverture au public…….
Date d'ouverture effective : ……..
Nom du titulaire de l'autorisation d'exercice en clientèle privée……...
Date(s), lieu(x) de délivrance des diplômes du ou des propriétaire(s) ou gérant: …….
……
N° d'inscription à l'Ordre : ……Date ……
…… ……...
Membre du Conseil de l'Ordre ☐☐
Membre de syndicats ☐☐
Lesquels……
autres fonctions électives ☐☐
Nature juridique de l'exploitation……
Police d'assurance ☐☐
Référence……..
Dernière inspection ☐☐si oui, date, PV et correspondances…….....

PERSONNEL (Faire un tableau en annexe pour le personnel)

* Reconnaissance extérieure du personnel ☐☐
* Présence au passage de l'inspection:

Nom/prénoms N° insc. Ord

- du ou des titulaires ☐☐…… ……
- du remplaçant ☐☐ ……..... …….....
- d'assistants ☐☐…… …….....
- du gérant☐☐ …….. ……..

Références acte de gérance…….....

Nombre

Préparateurs en pharmacie ☐☐ …… ….

Techniciens en sciences pharmaceutiques ☐☐…… .

Autres personnels (caissier, vendeurs, comptable,…) ☐☐
(voir la liste en annexe)

Autres activités pharmaceutiques des pharmaciens ☐☐
lesquelles ……

Pour les analyses de biologie médicale, préciser les catégories d'analyses ……..……...

Le personnel est-il sous contrat de travail ?☐☐

Bénéficie-t-il d'une assurance CNPS ?☐☐

- I.3. LOCAUX, MATERIEL ET DOCUMENTATION

I.3.1. Locaux

Nom du ou des titulaires sur la porte ou la façade ☐☐
Locaux adaptés ☐☐
Conformes au plan ? ☐☐
Protection contre le vol ☐☐
Guichet pour la garde ☐☐
Espace de confidentialité ☐☐
Espace d'affichage ☐☐
Préparatoire ☐☐
Séparation des activités annexes autorisées : ☐☐
* optique ☐☐
* acoustique ☐☐
* orthopédique ☐☐
* matériel médical ☐☐
* analyses de biologie ☐☐
*préparations magistrales☐☐
* fabrication de cosmétiques ☐☐
* toilettes fonctionnelles☐☐
* extincteur☐☐
* suivi de température et humidité☐☐
* Autres ☐☐

I.3.2.Matériel : (mettre en annexe ce qui a été vu)

Matériel adapté aux préparations effectuées ☐☐
Balances adaptées et révisées ☐☐

I.3.3 Documentation recommandée :

Liste nationale des médicaments essentiels ☐☐
Formulaire national des médicaments ☐☐
Pharmacopées reconnues (européenne, british, USP, française) ☐☐
Code déontologie, règlement intérieur du pharmacien ☐☐
Loi 90/035 + les autres textes sur la pharmacie ☐☐
Manuel du préparateur ☐☐
British national formulary☐☐
Bonnes pratiques de préparations officinales(BPPO) ☐☐
PPN, SSS, … ☐☐
Autres ☐☐

II - FONCTIONNEMENT ET CONDITIONS GENERALES DE DETENTION

II.1. Horaires conformes à la réglementation :☐☐

II.2. Respect du service de garde : ☐☐

II.3. Conditions de détention des produits pharmaceutiques :

II.3.1. En général
Propreté ☐☐
Rangement correct ☐☐
Température de l'officine
II.3.2. Des médicaments

II.4. Conditions de dispensation :

II.4.1. Prix :
Respect des prix affichés ☐☐

II.4.2. Dispensation :
- par les vendeurs : ☐☐
sur présentation d'ordonnance ou non ☐☐
- par le pharmacien ☐☐

II.4.3. Enregistrement à l'ordonnancier satisfaisant ☐☐

II.4.4. Vente des médicaments à usage hospitalier aux FS
- publiques ☐☐
- privées à but non lucratif ☐☐
- privées à but lucratif ☐☐

•Conventions ☐☐
si oui, lesquelles et photocopies ..……..
•Déconditionnement ☐☐
•Substitution ☐☐
si oui, par qui ? ..…….

II.5. Conditions de préparation :

II.5.1.Identification ou contrôle des matières premières :☐☐

II.5.2. Préparations magistrales :
•Transcription à l'ordonnancier ☐☐
•Respect des restrictions en vigueur ☐☐

II.5.3. Préparation en série
•Respect des B.P.P.O. ☐☐

II.5.4. Remèdes secrets ☐☐

II.6. Stupéfiants et substances vénéneuses :

II.6.1. Report des conditions particulières des substances vénéneuses ☐☐

II.6.2. Détention réglementaire :
•Armoire ou locaux fermant à clé ☐☐
•Munis d'un système de sécurité renforcée ☐☐

IV.6.3. Délivrance
•Ordonnance extraite d'un carnet à souche et gardée 3 ans ☐☐
•Transcription à l'ordonnancier ☐☐
•Report des mentions réglementaires ☐☐
•Respect des durées de prescription ☐☐

II.6.4. Registre comptable

•Côté et paraphé ☐☐
•Tenu à jour, écriture à l'encre ☐☐
•Balance exacte ☐☐
•Inventaire périodique ☐☐

II.6.5. Destruction des périmés et avariés ☐☐
par qui ?……..
et comment ?…….

II.7. Approvisionnement

II.7.1.Types de produits
•Spécialités ☐☐
•Génériques ☐☐
•Matières premières ☐☐
•Dispositifs médicaux ☐☐
•Autres ☐☐

II.7.2. Assortiment des produits ☐☐

II.7.3. Existence de médicaments non homologués ☐☐

II.7.4. Type de fournisseurs et agréments – Sources d'approvisionnement
•Grossistes connus ☐☐
Lesquels ?……
……
•Autres ☐☐
(produire la liste des fournisseurs en annexe)
•Importation (liste des laboratoires) ☐☐

III – FORMATION CONTINUE

III.1. CD-ROM ☐☐

III.2. Revues ☐☐

III.3. Séminaires ☐☐

III.4. Autres ☐☐

EVALUATION EN MATIERE DE GESTION DE RISQUE SANTE PUBLIQUE SUITE A DONNER

•Lettre ☐☐
•Procès verbal☐☐

PRELEVEMENTS ☐☐

MODELE II

GRILLE D'INSPECTION D'UN ETABLISSEMENT DE VENTE OU DE DISTRIBUTION EN GROS DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

I – DOSSIER ADMINISTRATIF :

REFERENCES **COMMENTAIRES**

I.1. GENERALITES : DONNEES RELATIVES A L'ETABLISSEMENT :

Nom de l'établissement …….
Localité : ville……. Province……
Site d'implantation ……..
District de santé de …….
Adresse : BP…… Tél……..... Fax …….
e-mail……

Références de l'autorisation de création……...
Plan d'aménagement……☐☐
Structures délocalisées (succursales) ☐☐
. nombre de succursales…….....
(joindre en annexe la localité et le site d'implantation)
Visite(s) technique(s) avant ouverture :
*** du site ☐☐ Références……...**
*** de conformité ☐☐ Références……..**
Date de l'ouverture……...
Statut juridique ……
Police d'assurance ☐☐ Références……..
(prendre une photocopie)
Dernière inspection ☐☐si oui, date, PV et correspondances

I.2. DONNEES RELATIVES AU PERSONNEL:

(Faire un tableau en annexe pour le personnel, joindre l'organigramme avec répartition des tâches)

	Nom/prénoms	N° insc. Ordre
Pharmacien responsable	……	..……
Pharmaciens assistants	…….....	……
	……	……. …….

Personne autorisée à manipuler les stupéfiants ……..……..
qualifications ……...
Agents commerciaux ☐☐

Autres personnels

I.3. LOCAUX ET MATERIELS

I.3.1. Locaux conformes au plan ☐☐

I.3.2. Identification des locaux à l'extérieur de l'établissement ☐☐

I.3.3. Identification des locaux à l'intérieur de l'établissement ☐☐

I.3.4. Conception adaptée à l'usage et permettant un nettoyage facile ☐☐

I.3.5. Nature et adéquation des locaux :

* zone de réception séparée du stockage ☐☐
* local pour les stupéfiants ☐☐
  . système de sécurité renforcé ☐☐
* local réservé au retour, rappel et produits non à vendre ☐☐

I.3.6. Conditions de stockage :

* ordre dans le rangement ☐☐
* respect des conditions du fabricant
  . température ☐☐
  . inflammable ☐☐
* protection contre la lumière ☐☐
* ventilation ☐☐
* protection contre l'humidité (hygromètre) ☐☐

I.3.7. Protection contre le vol ☐☐

I.3.8. Protection contre l'incendie ☐☐

I.3.9. Protection contre les insectes ☐☐

I.3.10. Protection contre les rongeurs ☐☐

I.3.11. Existence d'un programme d'hygiène ☐☐

I.3.12. Existence d'une salle de détente et de restauration ☐☐

I.3.13. Matériel

* adéquation ☐☐
* matériels de contrôle ☐☐
  . étalonnés ☐☐
  . maintenance assurée ☐☐

* chambre froide ☐☐

I.4. DOCUMENTATION RECOMMANDEE

I.4.1. Listes officielles des médicaments autorisés (liste des produits homologués, LNMES, …) ☐☐

I.4.2. Ouvrages : *pharmacopées ☐☐
*loi 90/035 ☐☐
*BPD ☐☐
* PPN, autres ☐☐

I.4.3. Convention collective sur la pharmacie ☐☐

I.4.4. Code du Travail ☐☐

I.4.5. Liste des fournisseurs ☐☐

I.4.6. Liste des clients agréés

* officines ☐☐
* pharmacies des FS du secteur public ☐☐
* pharmacies des FS du secteur privé ☐☐
* autres ☐☐

I.4.7. Traçabilité des produits

* factures
  . achats avec date, référence produit, quantité, fournisseur ☐☐
  . ventes avec date, référence produit, quantité, destinataire ☐☐

II – FONCTIONNEMENT

II.1. PROCEDURES ECRITES

II.1.1. Réception et contrôle des fournitures ☐☐

II.1.2. Stockage ☐☐

II.1.3. Nettoyage et entretien des locaux ☐☐

II.1.4. Retraits de lots ☐☐

II.1.5. plan d'urgence et de rappel ☐☐

II.1.6. contrôle de qualité des lots ☐☐

II.1.7. inventaire ☐☐

II.1.8. commande ☐☐

II.1.9. gestion commerciale

- livraison ☐☐
- réclamation ☐☐

II.1.10. destruction ☐☐

II.1.11. produits non à vendre ☐☐

II.1.12. auto inspection ☐☐

II.1.13. autres ☐☐

II.2. ACTIVITES

II.2.1. Gamme de produits

* produits chimiques à usage pharmaceutique ☐☐
* produits phytosanitaires ☐☐
* produits vétérinaires ☐☐
* plantes médicinales ☐☐
* réactifs de laboratoire ☐☐
* génériques sous DCI ☐☐

* spécialités pharmaceutiques ☐☐
* conditionnement hospitalier ☐☐
* produit officinal divisé (POD) ☐☐
* autres ☐☐

* produits et objets pharmaceutiques ☐☐
* dispositifs médicaux ☐☐

II.2.2. Approvisionnement

* fournisseurs (produire la liste)
. locaux ☐☐
lesquels……
……
agréés ☐☐

. importation ☐☐
* médicaments homologués ☐☐

II.2.3. Stock minimum et assortiment de produits ☐☐

II.2.4. Disponibilité des médicaments traceurs ☐☐

* disposez-vous d'une liste de médicaments traceurs ? ☐☐
* ces produits sont-ils en stock ? ☐☐
* ont-ils connu des ruptures de stock ces 6 derniers mois ? ☐☐

II.2.5. Stupéfiants et psychotropes

* ces classes thérapeutiques sont-elles stockées ? ☐☐
* autorisations officielles d'importation ☐☐
* registre comptable pour stupéfiants (vérification et commentaires) ☐☐
* rapport annuel de distribution et de stock ☐☐

II.2.6. Cas spécifique des CAPP

* Disponibilité et accessibilité des médicaments des grands programmes de santé (SIDA, Palu, Tuberculose,…) ☐☐
* Implication du CAPP à ces grands programmes ☐☐
* Pourcentage de couverture des FS publiques…….
* Supervision des pharmacies des FS de la province ☐☐

*Y a-t-il eu des cas de vol au CAPP depuis son ouverture ? ☐☐
* Si oui, quelle est la valeur des pertes ?……..

- ***II.2.7. Opération de déconditionnement / reconditionnement*** ☐☐

* Procédures ☐☐
* Responsables ☐☐
* Local adapté ☐☐
* Matériel adapté ☐☐

II.2.8. Préparations ☐☐

II.2.9. Promotion

* Distribution d'échantillons médicaux (destinataires) ☐☐
- prescripteurs ☐☐

- pharmacies ☐☐
- autres ☐☐

* Autres formes de promotion ☐☐ lesquelles ?.....……..

II.2.10. Tarification

*Respect des marges officielles ☐☐

*Autres marges ☐☐

- ***II.2.11. Livraison***

* Vérification de la qualité clients ☐☐
* Enregistrement des livraisons ☐☐
* Conditions de transport
  . sous-traitance ☐☐
  . respect des conditions spéciales ☐☐

* Délais de livraison
  . temps de préparation des commandes ……..
  . délais d'acheminement……..
  . livraison urgente pour client régulier ☐☐

II.2.12. Progression chiffre d'affaires durant les trois derniers exercices :

…….. ……..
…….. ……..
…… ……..

II.2.13. Contrôle de qualité ☐☐

Responsable ……..

III. FORMATION CONTINUE :

* Formation continue ☐☐
*Plan de formation ☐☐
* Programme de formation ☐☐
*Suivi des formations ☐☐
*Rapports ☐☐
*Relevé des formations (enregistrement) ☐☐

IV – RECLAMATIONS – RETOUR DES PRODUITS ☐☐ NON DEFECTUEUX

* Examen des retours et réclamations ☐☐
* Contacts avec le fabricant ☐☐
* Responsable ☐☐ Nom……...
* Relevé des retours ☐☐
* Relevés des décisions ☐☐

V – PRODUITS CONTREFAITS

* Relevé ☐☐

*Identification☐☐
* Mise en quarantaine☐☐
* Déclaration ☐☐

VI – <u>DESTRUCTION</u>

* Relevé des produits☐☐

*Procès verbal de destruction☐☐

VII – <u>PLAN D'URGENCE ET RAPPEL</u>☐☐

* Responsable ☐☐ Nom……..…

* Enregistrement☐☐

* Modalités☐☐

* Copies du message☐☐

VIII – <u>PRODUITS NON A VENDRE</u>

* Enregistrement ☐☐

* Responsable ☐☐ Nom …….

* Relevé des décisions☐☐

IX – <u>AUTO INSPECTION</u>

* Responsable ☐☐ Nom et qualification…….

* Enregistrement ☐☐

* Rapports ☐☐

X – <u>AUDITS</u>☐☐

XI – <u>INSPECTIONS ANTERIEURES</u>☐☐

XII – <u>PRELEVEMENTS</u>☐☐

XIII – <u>SUITE A DONNER</u>☐☐

* Lettre☐☐

* Procès verbal☐☐

Fait à ……

(Nom/prénoms, immatriculation, et cachet du/des Pharmacien(s) Inspecteur(s))

☐☐ : Oui/Non

MODELE III

GRILLE D'INSPECTION D'UN ETABLISSEMENT DE FABRICATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

REFERENCES		QUESTIONNAIRE	POINT INSPECTE 0/N	R	COMMENTAIRES
BPF					
		I- <u>DOSSIER ADMINISTRATIF</u> **I.1. <u>GENERALITES SUR L'ETABLISSEMENT</u>** Nom et adresse de l'établissement, n° téléphone, de télécopie…… Tél. et adresse personnels du responsable (pharmacien)…… Adresse Email…… Référence de l'autorisation de création…… Visites techniques avant ouverture * du site □□ Si oui, Références…… … * de conformité □□ Si oui, Références…… … Date d'ouverture effective Nature juridique……. Statuts Brève description du site Nombre de bâtiments non pharmaceutiques et leur affectation Dernière inspection □□ Si oui, date, PV et correspondances……			

		I.2. PERSONNEL Nom(s) et prénom(s) de(s) pharmaciens N° inscr à l'Ordre Fonctions …… …… Personnes autorisées à manipuler les radioéléments…… Personnes autorisées manipuler les stupéfiants…… Examen du registre des stupéfiants Personnel en nombre suffisant-qualification Organigramme, fiches fonction-délégation Postes clés • responsable de l'assurance qualité • responsable de la production • pharmacien responsable Déclaration d'effectifs Contrat de travail Inscription à la CNPS			
		I.3. DOCUMENTATION **I.3.1. Gestion de la documentation** Validation des documents par les personnes compétentes et autorisées Présentation, clarté, lisibilité des documents, qualité des copies Révision et mise à jour des documents, gestion des périmés Sauf cas spécifiés, existence de documents dactylographiés Gestion des corrections **I.3.2. Documentation spéciale** Des instructions de fabrication agréées doivent exister pour chaque produit et chaque taille de lot Contenu rédactionnel Mode d'emploi clair pour chaque appareil de fabrication et contrôles pour les plus importants			
		Cahier de route accompagnant les matériels les plus importants Enregistrement chronologique d'utilisation pour le matériel et les locaux importants Absence d'écarts par rapport aux instructions et procédures (sauf dérogations écrites validées) Le matériel de mesure, pesée, enregistrement et contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus doivent être conservés. **I.3.3. Documentation spécifique** ***Procédures d'étiquetage, de mise en***			

		quarantaine, de stockage **Procédure écrite pour** : - validation - montage, étalonnage des appareils - entretien, nettoyage, désinfection - personnel, y compris formation, habillage, hygiène - surveillance de l'environnement - lutte contre les parasites - réclamations - retraits - retours **Procédures, instructions et enregistrement concernant :** - manutention - quarantaine - étiquetage - stockage - fourniture aux ateliers - production - conditionnement - distribution **I.3.4. <u>Documentation générale</u>** - guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) - législation pharmaceutique - recueil de textes législatifs et réglementaires 2ème édition - pharmacopées reconnues - guide des excipients - Code de Déontologie et Règlement Intérieur			
		I.4. <u>LOCAUX ET MATERIEL</u> ***I.4.1. <u>Plan de circulation du personnel</u>*** Circulation du personnel autorisé et non autorisé Accès aux zones de production réservé aux seules personnes concernées **I.4.2. <u>Plan de circulation des matières</u>** Fléchage avec code couleur Organisation logique des locaux/flux des matières Agencement de l'espace fabrication et stockage par rapport aux risques de : - contamination - confusion - omission ou erreur Procédures générales d'entretien Qualité des surfaces intérieures (murs, plafond, sols), aspects, matières proscrites Descriptif des locaux par forme pharmaceutique **I.4.3. <u>Traitement de l'air</u>** Traitement de l'air des zones de production Plan du circuit, nombre de renouvellements horaires, type de filtration, maintenance Descriptif du matériel **I.4.4. <u>Traitement de l'eau</u>**			

		Qualité microbiologique des eaux distillées, désionnisées, procédures et seuils d'acceptabilité Plan du circuit, instruments de monitorage, sens des flux et validation ***I.4.5. <u>Vestiaires et sanitaires</u>*** Implantation séparée des zones de repos-restauration Accès facile des vestiaires et sanitaires qui ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ***I.4.6. <u>Atelier d'entretien</u>*** Les ateliers d'entretien doivent être isolés des ateliers de production			
		II. <u>ACTIVITES</u> **II.1. <u>GAMME DE FABRICATION / TYPE D'ACTIVITE</u>** Liste des produits fabriqués Liste des produits disponibles Spécialités pharmaceutiques Génériques Autres produits pharmaceutiques destinés à l'exportation Produits à risques toxiques ou très actifs : existence de locaux autonomes ? Travail par campagne ? Absence de pesticides, d'herbicides ? Autres activités-préciser ? Fabrication de produits non médicamenteux dans les locaux et avec du matériel destiné à la fabrication des médicaments Médicaments ayant une AMM et non encore exploités Produits dont l'exploitation est définitivement arrêtée Spécialité en attente de renouvellement d'AMM Production acquise auprès d'une autre société Laboratoire de mise au point galénique et de développement			
		II.2. <u>PRODUCTION</u> Brève description des opérations de production Qualification du personnel affecté aux achats des Matières Premières Opération d'achat des matières premières et agrément des fournisseurs Contrats de fabrication et d'analyses ***Zone de réception*** Opération de réception des matières premières Protection contre les intempéries, possibilité de nettoyer les contenants Procédure de réception des matières premières et articles de conditionnement intérieur et extérieur et enregistrement Informations contenues dans un enregistrement de réception			

		Conformité au bon de commande Nettoyage des récipients et étiquetage Détection et signalement du CQ des contenants endommagés et anomalies constatées Respect des lots de matières premières à réception ***Zone de stockage*** Eclairage, température, humidité, ventilation appropriés Système de lutte cotre les insectes et autres animaux Taille, organisation, matériel Propreté, conditions spéciales Etiquetage des matières premières stockées Conditions de stockage des produits (ordre, séparation des lots) Stockage des articles de conditionnement Conservation des produits intermédiaires et des produits vrac Stockage des produits extrêmement actifs Zone de quarantaine ou équivalent Quarantaine physique ou administrative des produits à la réception et des Produits Finis (PF) avant libération Zone de stockage des produits refusés, rappelés ou retournés Condition de stockage des PF constituant le stock courant ***Salle de pesée*** Les pesées des matières premières doivent s'effectuer dans une salle distincte prévue à cet effet Dispensation des MP par des personnes désignées et selon des procédures écrites Vérification de la nature, des poids ou volume de la substance délivrée Etiquetage lisible et regroupement des produits délivrés pour la fabrication d'un même lot ***Fabrication*** **Aspects généraux** Environnement du point de vue des risques de contamination pour les produits Risques sur les produits : opérations de réparation, d'entretien des locaux- existence d'une procédure Eclairage, température, humidité, ventilations appropriés Conception des canalisations, appareils d'éclairage, conduites Absence de recoins, accès aisé pour l'entretien Canalisation d'évacuation : localisation, type, présence de siphons anti-retour **Prévention contre les risques de contamination et de confusion** Dispositions prises dans les zones d'émission de poussières concernant le nettoyage et les risques de			

		contamination croisée Absence d'opération de fabrication simultanée ou consécutive de produits différents dans un même local Mesures prises contre les émissions de poussières lors des manipulations Contaminations croisées accidentelles-substances hautement actives Mesures prises en matière de lutte contre les contaminations croisées Contrôle des mesures prises en matière de contamination croisée et leur efficacité **Nettoyage** Nettoyage du matériel – existence de procédures Validation des opérations de nettoyage Absence de contamination croisée par le matériel de nettoyage et lavage Avant toute opération de fabrication, vérification de la propreté des locaux et du matériel-vide de zone Matériel de fabrication et de contrôle adapté Maintenance appropriée Balances et matériels de mesures doivent être de portée et de précision, adaptés aux opérations de mesure et de contrôle Risques sur les produits/opérations de réparation, d'entretien Implantation rationnelle du matériel afin d'éviter les risques d'erreur, de contamination Contrôle des connexions entre les conduites et appareils Contrôle en cours de fabrication d'absence de risque Protection contre les contaminations microbiennes Inertie des matériaux pour le produit fabriqué **Etiquetage** Etiquetage des récipients, matériels, locaux en cours d'utilisation Qualité de l'étiquetage (libéré, refusé, quarantaine) Utilisation des seules matières premières libérées en cours de validité **Validation** Les processus essentiels doivent être validés (quand il y a un changement mineur) Les études de validation doivent être menées selon des procédures définies Les résultats doivent être enregistrés Les nouvelles procédures doivent être validées Les modifications importantes du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel et des produits doivent être validées La documentation doit être validée périodiquement			

		Retraitement des lots Retraitement des produits refusés, procédures et compte rendu Introduction de toute ou partie de lots précédents – autorisation – procédures et compte rendu Contrôles supplémentaires nécessités pour tout retraitement ou réintégration			
		Atelier de conditionnement Organisation des locaux de conditionnement Eclairage des zones de conditionnement-en particulier en cas de contrôle visuel Des instructions de conditionnement agréées doivent exister pour chaque produit et chaque taille de conditionnement Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné Propreté et vide de ligne avant toute opération de conditionnement ADC imprimés : stockage, étiquetage, délivrance Identification par n° de lot des ADC – imprimés Mesures pour limiter les risques de contamination, mélange, substitution des ADC Identification des lots en cours de conditionnement étiquetage des machines Vérification (qualité, identité, conformité aux instructions) des produits et ADC fournis à l'atelier Propreté des récipients avant remplissage Etiquetage en ligne-si différé, procédure d'étiquetage appropriée Vérification et enregistrement des opérations de marquage (lot/péremption) Opérations particulières : sur-impression et étiquetage hors ligne Contrôle des lecteurs de code électronique, compteur d'étiquettes Qualité des marquages, durée dans le temps Contrôle en cours de conditionnement et échantillonnage Bilan de lot-analyse des écarts et réponses apportées Destruction et enregistrement des ADC non utilisés-réintégration des ADC non utilisés, non marqués			
		II.3. CONTROLE DE QUALITE ***II.3.1. Organisation du contrôle de qualité*** Existence d'un département de contrôle de qualité indépendant-moyens Fonction et rôle du responsable du département Traitement des produits refusés			

		Traitement des ADC primaires ou imprimés périmés Accès du personnel du département de contrôle de qualité à la zone de production *Gestion de la documentation où est entreposée la documentation et le responsable (ordre chronologique)* **II.3.2. <u>Laboratoire de contrôle</u>** Les laboratoires de contrôle doivent être séparés des zones de production			
		Surface suffisante pour éviter les confusions et les contaminations croisées, existence de zone de stockage des dossiers, des prélèvements Des locaux distincts peuvent être nécessaires pour protéger les appareils sensibles Des exigences particulières s'imposent si manipulation de substances particulières Examen des locaux, des équipements des laboratoires de contrôle Adéquation entre personnel, locaux, matériel et tâches imposées par la nature des productions Disposition en cas de recours à des analyses en sous-traitance Conservation des cahiers de laboratoire, des enregistrements ***Prélèvement*** Les prélèvements des MP doivent être effectués dans une zone séparée Il doit exister une procédure de prélèvement Procédure d'étiquetage de MP-identification des contenants prélevés Représentativité des échantillons Etiquetage des prélèvements, des échantillons Procédure d'échantillonnage ***Contrôles physico-chimiques*** Procédure de contrôle en cours de fabrication Tous les contrôles décrits dans l'AMM doivent être effectués Validation des méthodes d'analyses Vérification et enregistrement des résultats obtenus Réalisation et enregistrement des contrôles- mentions obligatoires Approbation par le CQ des méthodes utilisées lors des contrôles en cours de fabrication et enregistrement des résultats obtenus Qualité des réactifs, verrerie, solutions titrées, étalons et milieux de culture- procédures de préparation Gestion des durées de vie des produits et solutions de réactifs préparés à l'avance			

		Si nécessaire, gestion des réactifs, substances de référence ***Contrôle microbiologique*** ***Contrôle des articles de conditionnement*** Achat, manutention et contrôle des ADC I et le vrac si nécessaire Plan d'échantillonnage des ADC **Etude des bulletins d'analyse des MP et PF** Il existe des spécifications pour les MP, PF, ADC I et le vrac si nécessaire Contenu rédactionnel des spécifications des MP et ADC I et ext.			
		Contenu rédactionnel des spécifications des PI et du vrac Contenu rédactionnel des spécifications des PF ***Echantillothèque*** Echantillons, conservation, durée de conservation des PF et MP Quantité à conserver : minimum pour 3 analyses ***Archivage*** Archivage et durée de conservation des documents de CQ Relevés des données en temps réel-conservation des documents : « date de péremption + 1'' et ''date de libération + 5 ans minimum'' ***Examen d'un dossier d'AMM*** **Etude comparative de la formule** Conception, préparation, revue et distribution des documents : Correspondance au dossier d'AMM Une formule de fabrication agréée doit exister pour chaque produit et chaque taille de lot-contenu rédactionnel ***Examen du dossier de lot*** **Aspects réglementaires** Si les données sont enregistrées par d'autres systèmes, en vérifier : - fiabilité - validation du système - accès au système par les seules personnes			

		autorisées - restitution aisée des données Un dossier de fabrication doit être constitué pour chaque lot Un dossier de conditionnement doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné Absence d'écart du dossier par rapport aux instructions et procédures (sauf dérogations validées) Tous les contrôles décrits dans l'AMM doivent être effectués ainsi que toutes les méthodes d'analyse validées Vérification et enregistrement des résultats obtenus Réalisation et enregistrement des contrôles- mention obligatoires Approbation par le CQ des méthodes utilisées lors des contrôles en cours et enregistrement des résultats obtenus			
		II.4. <u>CONTRAT DE FABRICATION ET D'ANALYSES</u> Toutes les opérations (fabrication, analyses) sont couvertes par un contrat écrit Tous les accords signés doivent être en conformité avec l'AMM Evaluation par le donneur d'ordre de la capacité du sous-traitant à effectuer le travail demandé Le donneur d'ordre doit procurer toutes informations nécessaires Le donneur d'ordre doit s'assurer que tous les produits livrés répondent aux spécifications ou ont été libérés par le Pharmacien responsable Un contrat doit être établi entre donneur d'ordre et sous-traitant Il précise les responsabilités, les aspects techniques. Il est en conformité avec l'AMM Le contrat précise les modalités de libération des lots Le contrat précise le responsable en matière d'achat, de contrôle, d'acceptation et d'utilisation des MP et ADC Les dossiers de lots sont conservés par le donneur d'ordre ou mis à sa disposition Le contrat prévoit une disposition autorisant le donneur d'ordre à visiter les locaux du sous-traitant Le sous-traitant admet qu'il est soumis aux inspections des autorités compétentes			

		II.5. DISTRIBUTION, RECLAMATION ET RAPPEL DE PRODUIT Le traitement des réclamations et des mesures à prendre est fait par le Pharmacien Responsable ou une personne désignée par lui Des Procédures sont établies Toute réclamation doit être enregistrée Si un lot est (suspect) non conforme, il convient d'examiner la possibilité de recontrôler d'autres lots présentant le même défaut Enregistrement de toutes les décisions prises et référence sur le dossier de lot Réexamen régulier des dossiers de réclamation Information des autorités compétentes en cas de problèmes sérieux Les rappels sont sous la responsabilité du pharmacien responsable Procédures écrites de rappel Les rappels doivent être entrepris rapidement à tout moment Toutes les autorités compétentes doivent être informées Les dossiers de distribution doivent être mis rapidement à la disposition du pharmacien responsable Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément Le déroulement du rappel doit être enregistré L'efficacité des dispositions doit être régulièrement réévaluée			
		III. AUTO-INSPECTION Des auto-inspections sont-elles effectuées de façon régulière ? Sont-elles conduites de façon indépendante ? Font-elle l'objet d'un compte rendu ?			
		IV. FORMATION Formation (plan, programme, suivi, PV) du personnel technique et d'entretien Formation du personnel nouveau-intérimaire Formation du personnel affecté à des tâches spéciales Information aux visiteurs et personnel non formés Promotion du concept de qualité Exigence de santé pour le personnel employé à la fabrication Programme d'hygiène et d'habillage du personnel Port de vêtements protecteurs Port de gants Absence d'aliments, boissons, tabac, médicaments dans la zone de production, de stockage Implantation des sanitaires			

Yaoundé, le ……

Noms et prénoms des inspecteurs
Cachet

MODELE IV

GRILLE D'INSPECTION DE LABORATOIRE D'ANALYSES DE BIOLOGIE MEDICALE

REFERENCES Bonne exécution d'analyses médicales	REFERENCES textes législatifs et réglementaires	QUESTIONNAIRE	OUI	NON	R	COMMENTAIRES
		I- DOSSIER ADMINISTRATIF **I.1 GENERALITES SUR LE LABORATOIRE** Nom de l'établissement Adresse N° téléphone, de télécopie Localité……District de santé…… Province…….. Référence de l'autorisation de création Visite(s) technique(s) avant ouverture : * du site □□ Références…… * de conformité □□ Références…… Référence de l'attestation d'ouverture au public…… Date d'ouverture effective…… Nom du titulaire de l'autorisation de création…… Date(s), lieu(x) de délivrance des diplômes du ou de(s) titulaire(s)…… Catégories d'analyses autorisées : niveau de laboratoire…… Forme juridique…….. (copie des statuts) Dernière inspection □□ Si oui, date, PV et correspondances……				
		I.2. PERSONNEL - ***I.2.1. Directeur technique*** Nom et prénoms Adresse personnelle				

		Diplômes Inscription à l'Ordre - ***I.2.2. Directeurs techniques adjoints*** Nom et prénoms Adresse personnelle Diplômes Inscription à l'Ordre - ***I.2.3. Techniciens*** Nombre Diplômes **I.2.4. Autres personnels**(Prendre la liste et l'organigramme)				
		I.3. INSTALLATIONS (LOCAUX) **I.3.1 Signalisation extérieure** Mentions réglementaires (dénomination, nom(s) du ou des directeur(s), sigle, horaires d'ouverture, téléphone, n° d'enregistrement du laboratoire : Article 4) - ***I.3.2. Aménagement, entretien*** Superficie conforme à la réglementation Agencement adéquat local de réception bureau secrétariat et archives salle de prélèvement salles techniques laverie				
		Dispositifs de sécurité incendie vol produits toxiques produits inflammables **2.5. Formation continue**				
		I.4. NIVEAU D'ACTIVITES Analyses exécutées sur place Analyses transmises Analyses en urgence Exécution d'analyses d'un autre laboratoire				
		I.5.TARIFICATION ***I.5.1. Nomenclature utilisée*** ***I.5.2. Définition de la valeur de la lettre clé B*** Valeur réglementaire				

		Valeur consensuelle de la profession Autres				
		II. ACTIVITES **II.1. INSTRUMENTATION – MATERIEL – REACTIFS :** **II.1.1. Instrumentation (tout ce qui sert à manipuler)** Adaptée Suffisante Liste des instrumentations				
		- ***II.1.2. Matériels*** ***Adaptés*** ***Suffisants*** Maintenance II.1.3. Réactifs **Réactifs kits prêts à l'emploi** liste des réactifs liste des fournisseurs Réactifs homologués Conservation satisfaisante **Réactifs préparés au laboratoire** manuel de préparation étiquetage correct dénomination date de fabrication mode de conservation contrôle avant utilisation responsable (qualification)				
		II.2. EXECUTION DES ANALYSES ***II.2.1. Documentation*** Procédures Relevé Mise à jour Validation Autres - ***II.2.2. Prélèvements, identification, conservation des échantillons*** Prélèvement • Demande d'analyses • Responsable, qualification				
		• Matériel				

		Usage unique Adapté Système fermé Analyses demandées Signature du responsable Heure de réception **Identification** • Etiquetage correct • Préciser nom, prénom, sexe, âge du patient • Nature du prélèvement • Date, heure du prélèvement **Conservation des échantillons** • Mode de conservation satisfaisant des échantillons des calibrants • Durée de conservation des échantillons des calibrants • Conditions d'identification satisfaisantes **Transmission interne** • Fiche de transmission remplissage satisfaisant nom, prénoms, âge, sexe du patient date, heure du prélèvement nature de prélèvement analyses demandées signature du responsable heure de réception •Conditions de transport satisfaisantes				
		Transmission à un autre laboratoire •Existence d'un contrat •Fiche de transmission remplissage satisfaisant nom, prénoms, âge, sexe du patient date, heure de prélèvement nature de prélèvement analyses demandées signature du responsable heure de réception •Conditions de transport satisfaisantes récipients/tubes appropriés mesure de sécurité adéquate •Pré-traitement •Enregistrement Réception d'un prélèvement d'un autre laboratoire •Enregistrement date, heure de réception				

		conditions de transport •Vérification fiche d'accompagnement prélèvement concordance				
		- ***II.2.3. Exécution des analyses demandées*** Modes opératoires • Matériel adéquat selon type d'analyses effectuées • Conforme aux procédures Sécurité du personnel • Lavage des mains • Port des barrières gants				
		masques calots vêtements protecteurs - *procédé de pipetage* • Traitement des instruments (boîtes de sécurité) bac désinfectant par poste de travail poubelle par poste de travail containers pour aiguilles désinfectant par poste de travail • Traitement des déchets (voir V) Validation • Validation analytique critères responsable • Validation biologique critères responsable				
		II.3. <u>ENREGISTREMENT – TRANSMISSION – ARCHIVAGES DES RESULTATS</u> ***II.3.1. Enregistrement*** **Nominatif** **Chronologique** ***II.3.2. Transmission*** **Présentation** Papier à en-tête Valeurs de référence				

		Systèmes d'unités utilisés Commentaires - *Signature du biologiste*				
		Modalités •Au patient externe en main nue sous pli fermé sous pli fermé par voie postale •Au patient hospitalisé en main nue sous pli fermé •Au médecin traitant en main nue sous pli fermé **Autres** **II.3.3. Archivages** respect de la confidentialité durée de conservation				
		III. ASSURANCE QUALITE **III.1. RESPONSABLE** Nom, prénom et qualification du responsable……. Autres personnels impliqués…….. **III.2. ASSURANCE QUALITE PREANALYTIQUE**(voir II.2.2) ***III.1.1. Enregistrement du patient*** ***III.1.2. Organisation du prélèvement*** ***III.1.3. Acheminement des échantillons***				
		III.3. CONTROLE QUALITE ANALYTIQUE **III.3.1. Contrôle interne** Exactitude Précision Reproductibilité ***III.3.2. Contrôle externe*** Inter-laboratoires National International				

		- ***III.3.3. Matériel utilisé*** Lyophilisé du commerce Pool de Sérum interne - ***III.3.4. Fréquence*** Contrôle interne de qualité Contrôle externe de qualité - ***III.3.5. Exploitation des résultats*** **III.4. CONTROLE QUALITE POST ANALYTIQUE** (voir II.3.) **IV. FORMATION CONTINUE**				
BEAM II.6.		**V. ELIMINATION DES DECHETS** - ***V.1. Séparation*** Déchets à risques Déchets assimilables aux ordures ménagères - ***V.2. Méthode d'élimination*** Filières d'élimination Incinération Autres				

Lieu, date…….

Noms et prénoms des inspecteurs

Cachet